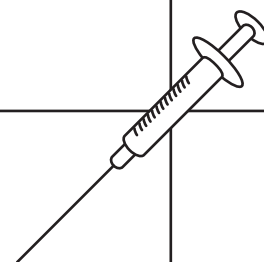


Sommario

■ Rassegna di articoli internazionali	5
<i>A cura di: F. Giovannangeli, A. Migliore</i>	
■ Report ISIAT - Praga 5-7 Ottobre 2017	15
<i>A cura di: F. Giovannangeli, A. Migliore</i>	
■ 4 th International Symposium Intra Articular Treatment Congress	23
Prague (Czech Republic), 05/10/2017 - 07/10/2017	



EDITOR S

Prof. A. MIGLIORE

Reumatologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

Dott. S. TORMENTA

Radiologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

EDITORIAL BOARD

E. ADRIANI

Ortopedia, Roma

A. AFELTRA

Immunologia e reumatologia, Roma

A. BELLELLI

Radiologia, Roma

G. BONI

Medicina dello Sport, Foligno (PG)

M. CALDERARO

Ortopedia, Roma

L. CALLEGARI

Radiologia, Varese

S. CRIMALDI

Ortopedia, Lucca

G. D'AVOLA

Reumatologia, Catania

R. DE CHIARA

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Catanzaro

L. DI MATTEO

Reumatologia, Pescara

S. DENARO

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Siracusa

F. DI STANI

Neurologia, Roma

G. FILIPPOU

Reumatologia, Siena

C. FOTI

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Roma

B. FREDIANI

Reumatologia, Siena

L. GATTA

Medicina dello Sport, Bracciano (RM)

F. GIOVANNANGELI

Immunologia e Reumatologia, Roma

M. GRANATA

Reumatologia, Roma

E. GENOVESE

Radiologia, Varese

G. IOLASCON

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Napoli

B. LAGANÀ

Immunologia e Reumatologia, Roma

C. LETIZIA

Medicina Fisica e Riabilitativa, Palermo

C. MAGGI

Ortopedia, Pavia

M. MAGGIOROTTI

Ortopedia, Roma

L.S. MARTIN

Reumatologia, Albano (RM)

C. MASCIOCCHI

Radiologia, L'Aquila

U. MASSAFRA

Reumatologia, Roma

G. MINISOLA

Reumatologia, Roma

P. PERSOD

Reumatologia, Cagliari

A. SANFILIPPO

Ortopedia, Palermo

L.M. SCONFENZA

Radiologia, Milano

G. SERAFINI

Radiologia, Pietra Ligure

E. SILVESTRI

Radiologia, Genova

C. VENDITTI

Reumatologia, Benevento

Direttore Responsabile

MARIELLA VERDUCI

Direttore Editoriale

GIANNI LOMBARDI

Progetto Grafico e Copertina

FABIO ZANGRANDO

Segretario di Redazione

FEDERICO MIGLIORE

Nota: la medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica allargano continuamente gli orizzonti della nostra conoscenza. Questo libro fa riferimento in modo necessariamente succinto a dosaggi e modalità di somministrazione di farmaci, in stretto accordo con le conoscenze correnti al momento della produzione del libro. Nonostante ciò, a chi ne faccia uso è richiesto di controllare attentamente le schede tecniche che accompagnano i singoli farmaci per stabilire, sotto la propria responsabilità, gli schemi posologici e valutarne le controindicazioni. Tale confronto è particolarmente importante per farmaci usati raramente o da poco immessi sul mercato.

Pur garantendo la massima cura nell'aggiornamento e nella correzione delle bozze, l'autore e l'editore declinano ogni responsabilità per errori od omissioni nonché per l'esito di trattamenti.

Autorizz. Tribunale di Roma n. 336/2009 del 06/10/2009

Finito di stampare Dicembre 2017 Da: TI printing S.r.l. - Roma (Italia) — ISSN 2037-1977

A.N.T.I.A.G.E. ONLUS

ASSOCIAZIONE NAZIONALE PER LA TERAPIA INTRA-ARTICOLARE DELL'ANCA CON GUIDA ECOGRAFICA

www.antiagefbf.it

Verduci Editore

Via Gregorio VII, 186 - 00165 Rome (ITALY)

Tel. +39-06.393.75.224 (a.r.) Fax: +39-06.63.85.672

E-mail: Info@verduci.it - <http://www.verduci.it>

Editoriale



Aumentato rischio di infezione periprotetica dopo iniezioni intra-articolari: mito o realtà?

Le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi vengono comunemente utilizzate nella pratica clinica per ridurre il dolore e la tumefazione articolare in corso di patologie infiammatorie come l'Artrite Reumatoide ma anche nella patologia degenerativa quali l'Artrosi. Sono infatti raccomandate dall'American College of Rheumatology (ACR) nel management del dolore acuto in corso di artrosi di ginocchio. Le possibili complicazioni, seppur estremamente rare, includono atrofia tissutale, osteonecrosi, iperglicemia ed artrite settica. Un tema molto controverso è quello del possibile aumento del rischio di infezioni nel paziente che si sottopone ad artroprotesi se precedentemente sottoposto ad iniezioni intra-articolari di steroidi. In letteratura i dati sono discordanti. Alcuni Autori sostengono che le iniezioni intra-articolari di steroide a carico dell'articolazione del ginocchio o dell'anca, soprattutto se effettuate entro tre mesi dall'intervento di artroprotesi aumenti il rischio di infezione periprotetica. Recenti review e meta-analisi ben condotte invece sostengono che non ci sia una reale evidenza in tal senso¹⁻³. I possibili fattori di rischio per infezione in seguito ad intervento di artroprotesi sono molteplici e dividibili in un due tipi: quelli legati alla procedura iniettiva e quelli legati alle caratteristiche del paziente. Tra quelli inerenti le condizioni del paziente ricordiamo: una precedente procedura chirurgica a livello dell'articolazione in questione, l'Artrite Reumatoide, il Diabete, la presenza di una immunodeficienza o l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, la presenza di ulcere cutanee, l'abuso di alcool, il fumo, lo stato nutrizionale, l'obesità, etc. La contaminazione in sala operatoria può essere dovuta a diverse e distinte fasi della procedura chirurgica non sempre riconoscibili, per cui la tentazione di attribuire ad "altro" la causa dell'infezione è elevata. In questo altro viene annoverata l'iniezione intra-articolare, la quale se effettuata correttamente (uso di guanti sterili, corretta disinfezione della cute, etc.) non da problemi mentre se non correttamente eseguita potrebbe determinare reazioni avverse o infezione subito dopo l'iniezione e non dopo mesi o solo in seguito ad intervento chirurgico. In alcuni studi presenti in letteratura la selezione del campione non è stata effettuata con una metodologia appropriata, e la presenza di uno o più fattori di rischio non attentamente valutati potrebbero aver determinato un bias nello studio. A nostro parere, le iniezioni intra-articolari eseguite con una rigorosa tecnica asettica in pazienti senza grave comorbidità che determini una severa immunodepressione, non sono associate ad un aumentato rischio di infezione periprotetica.



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD

References

1. Pereira LC, Kerr J, Jolles BM. Intra-articular steroid injection for osteoarthritis of the hip prior to total hip arthroplasty: is it safe? a systematic review. *Bone Joint J* 2016; 98-B(8): 1027-1035.
2. Charalambous CP, Prodromidis AD, Kwaees TA. Do intra-articular steroid injections increase infection rates in subsequent arthroplasty? A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Arthroplasty* 2014; 29(11): 2175-2180.
3. Marsland D, Mumith A, Barlow IW. Systematic review: The safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *Knee* 2014; 21(1): 6-11.



ANTIAGE

Associazione Nazionale per la Terapia Intra Articolare dell'Anca
con Guida Ecografica

IL REGISTRO DELLA TERAPIA
INFILTRATIVA ANTIAGE VA

ON-LINE

www.antiagefbf.it

il **REGISTRO
ON-LINE**

di tutte le
iniezioni
intra-articolari
eseguite
dagli associati
ANTIAGE

L'accesso e l'utilizzo
del database è

**GRATUITO
PER I SOCI**

e per tutti gli specialisti
che ne faranno richiesta

**RAPIDO E FACILE
DA GESTIRE**



*Anca
Spalla
Ginocchio
Mano e Polso*

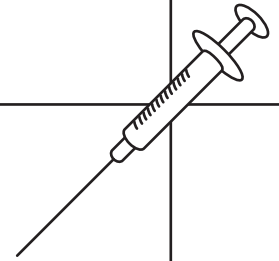
Sei interessato?
Richiedi user-name
e password a:



reumafbf@libero.it

Rassegna di articoli internazionali

A cura di: **F. GIOVANNANGELI, A. MIGLIORE**



Lornoxicam injection is inferior to betamethasone in the treatment of subacromial impingement syndrome: a prospective randomized study of functional outcomes.

Aksakal M, Ermutlu C, Özkaya G, Özkan Y.

Orthopade. 2017 Feb;46(2):179-185.

L'impingement subacromiale (SIS) è una patologia della spalla molto frequente. Il trattamento iniziale è solitamente conservativo. L'iniezione subacromiale consente di raggiungere un'alta concentrazione del farmaco in situ, consentendo di ridurre l'utilizzo della terapia sistemica e conseguentemente la comparsa dei possibili effetti collaterali. I glucocorticoidi sono i farmaci più frequentemente utilizzati, anche se possono presentare un'ampia gamma di potenziali complicazioni sia sistemiche che locali. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono generalmente utilizzati per via sistemica ma possono essere utilizzati anche localmente. Sebbene l'uso intra-articolare (IA) dei FANS sia a volte eseguito nella pratica clinica ortopedica, è per lo più limitato all'articolazione del ginocchio. È infatti raro trovare in letteratura studi sull'utilizzo locale dei FANS per la patologia articolare. In questo studio è stata confrontata l'efficacia di singole iniezioni sottoacromiali di betametasone e lornoxicam nel trattamento del SIS. 70 pazienti con età media di 53 anni (46-68 anni) sono stati arruolati nello studio e randomizzati in due gruppi: gruppo corticosteroide (n=35) trattato con una iniezione subacromiale di betametasone 7 mg/1 ml (6.43 mg betametasone dipropionato, 2.63 mg betametasone sodio fosfato), e gruppo FANS (n=35) lornoxicam 8 mg/2 ml. I pazienti sono stati valutati mediante i questionari Constant-Murley e UCLA prima dell'iniezione e a 2, 4 e 6 settimane. Nel gruppo corticosteroidi gli scores osservati a tutte le visite di follow-up sono risultati migliorati rispetto al basale ($p < 0,001$). Nel gruppo lornoxicam è stato osservato un miglioramento della funzionalità significativo alla settimana 2 ($p < 0,001$), che non si è mantenuto nelle settimane successive ($p > 0,05$). Sebbene il recupero funzionale non sia ulteriormente migliorato dopo la seconda settimana, gli scores sono rimasti significativamente superiori rispetto ai valori basali anche a 4 e 6 settimane ($p < 0,001$). Dai risultati emersi, sembrerebbe che nonostante una singola iniezione subacromiale di lornoxicam sia in grado di determinare una rapida ripresa funzionale, la sua efficacia non sia superiore a quella ottenuta dal betametasone, e che quindi il suo utilizzo potrebbe essere considerato come alternativa terapeutica solo nei pazienti in cui i corticosteroidi siano controindicati.

A comparative assessment of adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral fat as a potential cell source for knee osteoarthritis treatment.

Tang Y, Pan ZY, Zou Y, He Y, Yang PY, Tang QQ, Yin F.

J Cell Mol Med. 2017 Apr 4. doi: 10.1111/jcmm.13138.

L'iniezione intra-articolare di cellule staminali derivate dal tessuto adiposo (ASCs) è una nuova possibile strategia terapeutica per i pazienti affetti da artrosi (OA). Ad oggi, l'efficacia delle cellule staminali di diversa origine rimane ancora incerta. In questo studio è stato valutato se le ASCs derivate da tessuto adiposo sottocutaneo o viscerale siano in grado di determinare lo stesso miglioramento in corso di OA. Il tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale murino ed umano è stato estratto per isolare le ASC. La morfologia, la proliferazione, i markers di superficie e la differenziazione degli adipociti delle ASC sottocutanee (S-ASCs) e viscerali (V-ASCs) sono stati analizzati. Ratti Sprague Dawley di 8 settimane (200 g) sono stati randomizzati in quattro gruppi (n = 10 ratti per gruppo): gruppo Sham, gruppo OA, gruppo di trattamento S-ASCs e gruppo di trattamento V-ASCs. L'OA è stata indotta mediante lesione del legamento collaterale mediale (MCL) e del menisco mediale del ginocchio destro. Gli animali del gruppo Sham sono stati sottoposti alla stessa procedura ma senza transezione del legamento e del menisco. Dopo l'intervento chirurgico, ad ogni ratto è stata somministrata penicillina una volta al giorno nei 3 giorni immediatamente successivi. Nei gruppi di trattamento, le S-ASCs o V-ASCs (4×10^6 cells/rat) sono state iniettate direttamente a livello intra-articolare 4 settimane dopo l'intervento chirurgico. I ratti sono stati sacrificati 10 settimane dopo l'intervento chirurgico e

campioni anatomici sono stati raccolti e fissati in paraformaldeide 4% durante la notte e successivamente sottoposti ad un processo di decalcificazione in EDTA 4% per almeno un mese. La valutazione istologica e immunochimica e l'analisi dell'espressione genica sono state effettuate 6 settimane dopo l'iniezione. La capacità delle ASCs di differenziarsi in condrociti è stata valutata mediante la condrogenesi in vitro mentre l'attività immunosoppressiva delle ASCs mediante co-cultura con macrofagi. La proliferazione delle V-ASCs è risultata significativamente superiore rispetto a quella delle S-ASCs, anche se le S-ASCs hanno mostrato una capacità adipogenica superiore rispetto alle V-ASCs. Inoltre, la cartilagine danneggiata trattata con S-ASCs ha mostrato un grado di riparazione superiore a quella trattata con PBS o V-ASCs; le S-ASCs hanno mostrato in vitro un potenziale condrogenico e una attività immunosoppressiva migliore. Il tessuto adiposo sottocutaneo è una efficace fonte di cellule staminali per la terapia cellulare in corso di OA.

Comparison of intra-articular lumbar facet joint pulsed radiofrequency and intra-articular lumbar facet joint corticosteroid injection for management of lumbar facet joint pain: A randomized controlled trial.

Do KH, Ahn SH, Cho YW, Chang MC.

Medicine (Baltimore). 2017 Mar;96(13):e6524.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia della radiofrequenza pulsata (PRF) effettuata a livello delle faccette articolari lombari in pazienti affetti da sindrome faccettale, e di mettere a confronto questa procedura con l'iniezione intra-faccettale di corticosteroidi (IAC). La patologia a carico delle faccette articolari è una delle cause più comuni di dolore lombare (LBP). 60 pazienti con dolore faccettale cronico sono stati inclusi nello studio e randomizzati in due gruppi: Gruppo PRF (n=30) e gruppo IAC (n=30). Entrambi i gruppi sono stati sottoposti al trattamento con l'ausilio di una guida fluoroscopica. Nel primo gruppo le radiofrequenze sono state somministrate a 5Hz, per 360 secondi, a 55V, facendo attenzione a mantenere la temperatura della punta dell'elettrodo entro i 42°C, nel secondo gruppo sono stati iniettati 10mg/0.25mL di desametasone e 0.25 ml di bupivacaina 0.125% . Tutti i pazienti, in entrambi i gruppi sono stati sottoposti ad una unica procedura. Al basale, 2 settimane, 1, 3, e 6 mesi dopo il trattamento, è stata valutata la severità del dolore utilizzando una scala numerica (NRS). In termini di NRS, nei pazienti di entrambi i gruppi è stata osservata una riduzione significativa rispetto ai valori basali a 2 settimane, e ad 1, 3, e 6 mesi dal trattamento. Tra i due gruppi, le variazioni del NRS score sono risultate differenti nel tempo. A 2 settimane e ad 1 mese l'NRS score dopo l'iniezione di corticosteroidi è risultato significativamente ridotto rispetto a quello osservato dopo PRF. Mentre non è stata osservata alcuna differenza significativa a 3 e 6 mesi. A sei mesi dal trattamento circa la metà dei pazienti in ogni gruppo ha riportato una notevole riduzione del dolore. In questo studio entrambe le procedure hanno dimostrato di essere efficaci sulla riduzione del dolore in corso di sindrome faccettale fino a 6 mesi dalla procedura. Il trattamento IA delle faccette articolari con PRF è un'opzione terapeutica efficace che dovrebbe essere presa in considerazione nel trattamento di questi pazienti.

Distribution of Platelet-rich Plasma after Ultrasound-Guided Injection for Chronic Elbow Tendinopathies.

Park GY, Kwon DR, Cho HK, Park J, Park JH.

J Sports Sci Med. 2017 Mar 1;16(1):1-5. eCollection 2017 Mar.

L'esatta diffusione del plasma ricco di piastrine (PRP) una volta iniettato non è ancora del tutto nota nonostante venga comunemente utilizzato nella pratica clinica. Questo studio mira a valutare se il PRP rimanga all'interno dell'area in cui viene iniettato, utilizzando l'ultrasonografia, al fine di poter migliorare la comprensione della sua reale diffusione a livello intra-tendineo. Trentanove pazienti (15 maschi, 24 le femmine; età media, 49,3 anni), con dolore a livello dei gomiti da più di 6 mesi e con diagnosi di tendinite del comparto laterale (25 gomiti) o mediale (14 gomiti) sono stati arruolati. La gravità della patologia a carico del tendine è stata valutata con un esame ecografico (lacerazione o assenza di lacerazione). Subito dopo l'iniezione di PRP effettuata con guida ecografica, sono state acquisite ulteriori immagini per valutare l'area di distribuzione del PRP, che è stata definita con la presenza di fluido o microbolle. L'esame ecografico ha rivelato che in 13 gomiti era presente una lesione tendinea mentre era assente in 26. L'immagine acquisita dopo l'iniezione ha confermato la presenza intra-tendinea del PRP in tutti i casi. La distanza media della distribuzione dal sito di iniezione è stata 12,6 mm (5,0-26,0 mm). Non è stata dimostrata alcuna differenza nella distribuzione del PRP tra i tendini che presentavano una lacerazione e i tendini senza lacerazione. Il PRP si è diffuso nei tessuti molli al di fuori del tendine in 20 dei 39 casi. La diffusione intra-articolare del PRP è stata osservata in 5 casi. Anche se il PRP è rimasto a livello intra-tendineo dopo l'iniezione in tutti i casi, in un breve lasso di tempo alcune porzioni tendevano a diffondere all'esterno del sito di iniezione. L'acquisizione di immagini ecografiche dopo l'iniezione è importante al fine di valutare il reale pattern di distribuzione del PRP dopo la sua iniezione in un certo tessuto.

Intra-articular injection with triamcinolone hexacetonide in patients with rheumatoid arthritis: prospective assessment of goniometry and joint inflammation parameters.

Furtado RN, Machado FS, Luz KR, Santos MF, Konai MS, Lopes RV, Natour J.

Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017 Mar-Apr;57(2):115-121.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la variazione di alcuni outcome articolari dopo iniezione di triamcinolone esacetone in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). Gli autori hanno valutato prospettivamente (basale, 1, 4, 12 e 24 settimane) le articolazioni metacarpofalangee (MCF), di polso, gomito, spalla, ginocchio e anca dopo iniezione intra-articolare di triamcinolone esacetone mediante le seguenti misure di outcome: VAS a riposo (VASR), VAS durante il movimento (VASM), VAS per la tumefazione articolare (VASSw), flessione (FlexG) ed estensione (ExtG). Sono stati valutati 289 pazienti (635 articolazioni). Ogni articolazione è stata sottoposta ad una singola iniezione di triamcinolone esacetone effettuata da un reumatologo esperto, senza l'ausilio di alcuna guida strumentale. La dose ed il volume utilizzato sono stati diversi a seconda dell'articolazione: spalla 80 mg (4 ml), gomito 46-60 mg (2-3 ml), polso 30-40 mg (1.5-2 ml), metacarpofalangee 10-20 mg (0.5-1 ml), ginocchio 40-80 mg (2-4 ml), caviglia 40-60 mg (2-3 ml). La VASSw ($p < 0.001$) e la VASR ($0.001 < p < 0.016$) hanno mostrato un miglioramento rispetto al basale a T4, T12 e T24 per tutte le articolazioni. La VASM è migliorata da T0 a T4 ($p < 0.021$) per tutte le articolazioni, da T0 a T12 ($p = 0.023$) per le MCF e ginocchio, da T0 a T24 ($p < 0.019$) solo per le MCF e il ginocchio. FlexG è migliorata da T0 a T4 ($p < 0.001$) per tutte le articolazioni, da T0 a T12 ($p < 0.001$) e da T0 a T24 ($p < 0.02$) solo per le MCF e il ginocchio. ExtG è migliorata da T0 a T4 ($p < 0.001$) per tutte le articolazioni tranne che nel gomito, da T0 a T12 ($p = 0.003$) per il polso, le MCF ed il ginocchio, e da T0 a T24 ($p = 0.014$) per le MCF ed il ginocchio. Dei vari outcome valutati la VASSw sembra essere l'outcome che meglio risponde a breve e medio termine all'iniezione IA di triamcinolone esacetone.

Predictors of response to viscosupplementation in patients with hip osteoarthritis: results of a prospective, observational, multicentre, open-label, pilot study

Florent Eymard, Bernard Maillat, Henri Lellouche, Sylvie Mellac-Ducamp, Olivier Brocq, Damien Loeuille, Xavier Chevalier, Thierry Conrozier, on behalf of the Osteoarthritis Group of the French Society of Rheumatology and of the French Research Group in Interventional Rheumatology

BMC Musculoskelet Disord. 2017; 18: 3. Published online 2017 Jan 6.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare i fattori predittivi di risposta alla Viscosupplementazione (VS) nei pazienti affetti da artrosi dell'anca (HOA). In questo studio osservazionale, prospettico, multicentrico, open-label, sono stati arruolati pazienti con HOA e trattati con un'unica iniezione intra-articolare di un acido ialuronico reticolato combinato con il mannitolo (HANOX-M-XL), utilizzando la guida ecografica o fluoroscopica, in base alla preferenza del medico. I pazienti sono stati valutati al basale e dopo 12 settimane dalla procedura infiltrativa. Il WOMAC pain and function scores ed il patient global assessment (PGA) sono stati valutati al basale ed a 90 giorni. Il miglioramento, la soddisfazione e l'efficacia sono stati valutati automaticamente al giorno 90. Le radiografie dell'anca al basale sono state valutate utilizzando la classificazione di Kellgren-Lawrence e l'OARSI score. Le associazioni tra caratteristiche cliniche e radiologiche e la risposta alla VS (miglioramento del dolore $> 50\%$ al giorno 90) sono state valutate mediante analisi univariate, utilizzando la regressione logistica, adeguata per i fattori di confondimento. La popolazione intent-to-treat (ITT) ha incluso 97 pazienti (57 femmine, età media 63). 90 pazienti hanno completato il follow-up e 80 avevano dati clinici e radiologici completi. La risposta alla VS è stata raggiunta nel 47,8% dei pazienti. Dall'analisi univariata, l'unico risultato clinico statisticamente e negativamente correlato alla risposta era il PGA al basale ($p = 0.047$). Radiologicamente, la risposta alla VS è risultata correlare negativamente con la riduzione dello spazio articolare (JSN) ($JSN < 2$ vs $JSN \geq 2$, $p = 0,01$) e con il pattern di migrazione della testa femorale ($p = 0,008$). Nell'analisi multivariata, solo il grado di JSN ($p = 0,03$) è risultato correlare con una scarsa risposta al trattamento. Questo studio pilota, che necessita di ulteriori conferme mediante studi su un campione più ampio, suggerisce che le caratteristiche radiologiche potrebbero essere di notevole importanza per la decisione di effettuare la VS nei pazienti con HOA.

Safety Studies for Use of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells in a Rabbit Model for Osteoarthritis to Support a Phase I Clinical Trial.

Riester SM, Denbeigh JM, Lin Y, Jones DL, de Mooij T, Lewallen EA, Nie H, Paradise CR, Radel DJ, Dudakovic A, Camilleri ET, Larson DR, Qu W, Krych AJ, Frick MA, Im HJ, Dietz AB, Smith J, van Wijnen AJ.

Stem Cells Transl Med. 2017 Mar;6(3):910-922.

Le cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo (AMSCs) sono una potenziale opzione terapeutica nella medicina rigenerativa delle patologie muscoloscheletriche, per le loro capacità immunomodulatorie e capacità di differenziazione in più linee cellulari. In preparazione di uno studio clinico di fase I con l'utilizzo delle AMSCs nel trattamento dell'artrosi, gli autori hanno condotto studi preclinici per valutare la sicu-

rezza delle AMSCs umane all'interno dello spazio articolare. Le AMSCs umane espanse in coltura sono state somministrate nel ginocchio di conigli, tramite iniezioni intra-articolari nel ginocchio sano e nel ginocchio in cui era stata effettuata un'eminensectomia anteriore. I risultati del trattamento e la sicurezza sono stati valutati mediante l'osservazione della salute generale, della funzionalità e del comportamento degli animali. I tessuti articolari sono stati analizzati mediante radiografia, risonanza magnetica ed esame istopatologico. La terapia intra-articolare con AMSCs è risultata ben tollerata in questo studio. Non sono state osservate reazioni avverse sistemiche né sono emerse prove di danno ai tessuti articolari. I risultati di questo studio mostrano un profilo di sicurezza favorevole per le AMSCs all'interno dello spazio articolare a sostegno di una sperimentazione clinica di fase I che valuti l'utilità clinica delle AMSCs nel trattamento dell'artrosi.

Effect of oleanolic acid on the activity, secretion and gene expression of matrix metalloproteinase-3 in articular chondrocytes in vitro and the production of matrix metalloproteinase-3 in vivo.

Kang DG, Lee HJ, Kim KT, Hwang SC, Lee CJ, Park JS.

Korean J Physiol Pharmacol. 2017 Mar;21(2):197-204. Epub 2017 Feb 21.

Nel presente studio è stato valutato se l'acido oleanolico sia in grado di regolare l'attività, la secrezione e l'espressione genica delle metalloproteinasi-3 della matrice (MMP-3) nei condrociti articolari di coniglio in coltura, così come la produzione di MMP-3 nell'articolazione del ginocchio del ratto per valutare il potenziale effetto condroprotettivo dell'acido oleanolico stesso. I condrociti articolari di coniglio sono stati coltivati in un monostrato, e la trascrizione inversa della reazione a catena della polimerasi (RT-PCR) è stata usata per misurare l'espressione genica delle MMP-3, MMP-1, MMP-13, interleuchina-1b (IL-1b) disintegrina, metalloproteinasi con domini trombospondinici-4 (ADAMTS-4), ADAMTS-5 e collagene di tipo II. Nei condrociti articolari di coniglio, gli effetti dell'acido oleanolico sulla secrezione indotta da IL-1b e l'attività proteolitica delle MMP-3 sono stati studiati utilizzando l'analisi Western Blot e la zimografia della caseina, rispettivamente. È stato inoltre esaminato l'effetto dell'acido oleanolico sulla produzione in vivo di proteine MMP-3, dopo l'iniezione intra-articolare a livello del ginocchio del ratto. I risultati sono stati i seguenti: (1) l'acido oleanolico ha inibito l'espressione genica delle MMP-3, MMP-1, MMP-13, ADAMTS-4 e ADAMTS-5, ma ha aumentato l'espressione genica del collagene di tipo II; (2) ridotto la secrezione e l'attività proteolitica delle MMP-3; (3) soppresso la produzione di proteine MMP-3 in vivo. Questi risultati suggeriscono che l'acido oleanolico può regolare l'attività, la secrezione e l'espressione genica delle MMP-3, per azione diretta sui condrociti articolari.

Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial.

Joshi Jubert N, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, Navarro A.

Orthop J Sports Med. 2017 Feb 13;5(2):2325967116689386.

Le iniezioni intra-articolari (IA) di plasma ricco di piastrine (PRP) per il trattamento dei sintomi dell'osteoartrosi (OA) del ginocchio sono state utilizzate con successo in giovani pazienti nelle prime fasi della malattia. In nessuno studio sono stati analizzati i risultati delle iniezioni IA di PRP nelle fasi avanzate di OA. L'ipotesi del presente studio è che il PRP sia in grado di ridurre il dolore e determinare un recupero funzionale più significativo e duraturo rispetto al corticosteroide e all'anestetico locale anche in pazienti con gonartrosi avanzata. In questo studio prospettico, randomizzato controllato, in doppio cieco, sono stati arruolati 75 pazienti affetti da artrosi sintomatica di ginocchio (grado di Kellgren-Lawrence III-IV) tra l'Agosto 2013 e luglio 2014. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con una singola iniezione intra-articolare di PRP 4 ml (gruppo di studio) o corticosteroide, 2 mL di betametassone e 2 ml di bupivacaina 0.25% (gruppo di controllo). L'outcome primario è stata la VAS del dolore ad un mese. Gli outcome secondari il Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) e lo Short Form-36 (SF-36) a 1, 3 e 6 mesi dopo il trattamento. La soddisfazione del paziente infine è stata valutata durante la visita di follow-up finale. Entrambi i gruppi erano omogenei e comparabili nelle caratteristiche di base. Tutti gli outcome sono migliorati in entrambi i gruppi. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi in termini dei diversi outcome, anche se il miglioramento sembra essere stato maggiore nel gruppo PRP. La qualità di vita a 3 e 6 mesi rispetto al basale è migliorata in modo più significativo nel gruppo di studio ($p = 0.05$ e $p = 0.03$, rispettivamente), come anche la percezione dello stato di salute generale a 6 mesi ($p = 0.018$). Una singola iniezione intra-articolare di PRP si è dimostrata efficace in termini di riduzione del dolore, miglioramento dello svolgimento delle attività della vita quotidiana e qualità di vita in pazienti affetti da OA di ginocchio in fase avanzata. Nei pazienti di età > 65 anni l'iniezione intra-articolare di PRP ha mostrato risultati simili all'iniezione di corticosteroidi.

Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model.

Joswig AJ, Mitchell A, Cummings KJ, Levine GJ, Gregory CA, Smith R 3rd, Watts AE.
Stem Cell Res Ther. 2017 Feb 28;8(1):42.

Recenti evidenze hanno mostrato l'efficacia delle iniezioni intra-articolari di cellule staminali mesenchimali (MSCs) nella terapia dell'artrosi. Un confronto diretto della risposta della sinovia articolare all'iniezione intra-articolare di MSCs autologhe o allogeniche non è stato ad oggi ancora eseguito. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la risposta clinica a ripetute iniezioni intra-articolari di MSCs autologhe e allogeniche preparate in modo da minimizzare gli xeno contaminanti, in un modello animale. Iniezioni intra-articolari di MSCs estratte da midollo osseo ed espanse in coltura sono state iniettate a livello dell'articolazione metacarpofalangea di cavalli alla settimana 0 e 4. I cavalli sono stati divisi in tre gruppi e trattati con iniezioni di cellule autoghe con deplezione di FBS (siero fetale bovino) (AUTO; n = 6), di cellule allogeniche con deplezione di FBS (ALLO; n = 6), e di cellule autologhe senza deplezione di FBS (n = 6, autologhe con xeno-contaminazione). Nella settimana seguente ad ogni iniezione, sono state effettuate una valutazione clinica e citologica. Dopo la prima iniezione intra-articolare non sono state osservate differenze nei parametri clinici. Dopo la seconda iniezione intra-articolare invece, è stata osservata a livello articolare una significativa reazione avversa alle MSCs allogeniche e alle MSCs autologhe con xeno-contaminazione, con incremento della conta cellulare sinoviale. È stato inoltre osservato un aumento significativo del dolore a carico delle articolazioni trattate con MSCs autologhe con xeno-contaminazione. I risultati di questo studio mostrano che l'iniezione intra-articolare ripetuta di MSCs allogeniche produce una risposta clinica avversa, suggerendo che sia presente un riconoscimento immunitario delle MSCs allogeniche ad una seconda esposizione.

Is there a short-term benefit from an intra-articular steroid injection in female patients with adhesive capsulitis of the shoulder treated with physiotherapy?

Kumar K, Thomas A, Tetsworth K, Hohmann E.
J Orthop Surg (Hong Kong). 2017 Jan;25(1):2309499017690463.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di indagare l'eventuale beneficio a breve termine di una unica iniezione intra-articolare di corticosteroidi associata alla fisioterapia rispetto alla sola fisioterapia (solo PT), in pazienti affetti da capsulite adesiva idiopatica. È stata effettuata una revisione retrospettiva per identificare i pazienti eligibili per lo studio trattati durante un periodo di 4 anni. Sono state incluse tutte le pazienti di sesso femminile con età compresa tra i 40 ed i 60 anni con una diagnosi clinica confermata di capsulite adesiva idiopatica e che avessero completato un programma di fisioterapia. 41 pazienti sono state arruolate nello studio. Un fisioterapista muscolo-scheletrico ha valutato queste pazienti al basale e a 12 settimane. Venti pazienti con età media di 55 anni sono state sottoposte a sola PT e 21 pazienti con un'età media di 52 anni hanno ricevuto, in associazione alla fisioterapia, una singola iniezione intra-articolare di 40 mg di metilprednisolone e 5 ml di lidocaina 0.5%. Le misure di outcome sono state la VAS del dolore e la misurazione del range di movimento. A 12 settimane, sia la VAS del dolore che il range di movimento sono migliorate in entrambi i gruppi. Differenze significative between-group sono state osservate solo nel gruppo "solo PT" in termini di flessione ($p = 0,01$) e abduzione ($p = 0,008$). I risultati di questo studio suggeriscono che il l'iniezione intra-articolare di una singola dose di cortisone non presenta significativi benefici a breve termine in pazienti con capsulite adesiva idiopatica se confrontata con la sola fisioterapia.

Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial.

Wang J.
J Int Med Res. 2017 Jan 1:300060517723182.

L'obiettivo dello studio è stato confrontare l'efficacia e la sicurezza di iniezioni intra-articolari di adalimumab (ADA) rispetto all'acido ialuronico (HA) nel trattamento dell'artrosi di ginocchio da moderata a grave (Kellgren-Lawrence grado II-III). Cinquantasei pazienti consecutivi con gonartrosi da moderata a grave sono stati randomizzati nel gruppo ADA e nel gruppo HA. Il giorno 0, i pazienti del gruppo ADA hanno ricevuto 10 mg di ADA mediante iniezione intra-articolare, mentre quelli del gruppo HA hanno ricevuto 25 mg di HA. Tutti i pazienti hanno assunto celecoxib 200 mg/die per 4 settimane. Sono stati valutati la scala analogica visiva del dolore (VAS), il Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), il Patient Global Assessment (PGA), ed il Physician Global Assessment (PhGA). Al basale, i punteggi VAS, WOMAC, PGA e PhGA erano simili tra i due

gruppi. La riduzione della VAS del dolore, WOMAC, PGA e PhGA a 4 settimane rispetto al basale è risultata maggiore nel gruppo ADA rispetto al gruppo HA. Una più significativa riduzione dei punteggi PGA e PhGA a 4 settimane rispetto al basale è stata osservata nel gruppo ADA rispetto al gruppo HA. Nessuna differenza in termine di eventi avversi è stata osservata tra i due gruppi. Dai risultati emersi sembrerebbe che l'adalimumab intra-articolare sia una terapia efficace e ben tollerata nel trattamento dell'artrosi di ginocchio da moderata a grave.

Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study.

Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM.
PLoS One. 2017 Jul 24;12(7):e0179185. eCollection 2017.

Lo scopo dello studio è stato quello di determinare l'efficacia delle iniezioni intra-articolari di ossigeno-ozono nell'artrosi di ginocchio, sulla riduzione del dolore, il miglioramento della funzionalità articolare e sulla qualità di vita. In questo studio clinico randomizzato controllato con placebo in doppio cieco, 98 pazienti con artrosi sintomatica di ginocchio (OA), di grado II-III secondo la classificazione di Kellgren Lawrence, sono stati randomizzati in due gruppi sottoposti ad iniezione intra-articolare di una miscela di ossigeno-ozono 20 g/ml-10 ml (OZ) o placebo (PBO) -10 ml di aria, con cadenza settimanale per 8 settimane. Gli outcome sono stati la VAS del dolore, l'indice di Lequesne, il Timed Up and Go Test (TUG Test), l'SF-36, il Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), ed il Geriatric Pain Measure (GPM). Dopo 8 settimane di trattamento l'ozono è risultato più efficace del placebo: VAS del dolore [differenza media (MD) = 2.16, $p < 0.003$ (CI 95% 0.42-3.89)], GPM [MD = 18.94, $p < 0.004$ (CI 95% 3.43-34.44)], Lequesne [MD = 4.05, $p < 0.001$ (CI 95% 1.10-7.00)], WOMAC (P) [median of diff = 9.999, $p = 0.019$ (CI 95% 0.000-15.000)], WOMAC (JS) [median of diff = 12.499, $p < 0.001$ (CI 95% 0.000-12.500)], WOMAC (PF) [median of diff = 11.760, $p = 0.003$ (CI 95% 4.409-19.119)], TUG (nessuna differenza statistica) e SF-36 (FC) [(MD = -25.82, $p < 0.001$ (CI 95% 33.65-17.99)], SF-36 (PH) [MD = -40.82, $p < 0.001$ (CI 95% -54.48-27.17)], SF-36 (GSH) [MD = -3.38, $p < 0.001$ (CI 95% -4.83-1.93)], SF-36 (SA) [MD = 2.17, $p < 0.001$ (CI 95% -19.67-8.24)], SF-36 (EA) [MD = -35.37, $p < 0.001$ (CI 95% -48.86-21.89)]. Gli eventi avversi, raccolti mediante un questionario, si sono verificati in soli 3 pazienti (2 nel gruppo placebo e 1 nel gruppo ozono) e sono stati di lieve entità e correlati alla procedura infiltrativa. Lo studio conferma l'efficacia dell'ozono nel ridurre il dolore, migliorare la funzionalità e la qualità della vita nei pazienti affetti da artrosi di ginocchio.

The effect of intra-articular stimulation by pulsed radiofrequency on chronic sacroiliac joint pain refractory to intra-articular corticosteroid injection: A retrospective study.

Chang MC, Ahn SH.
Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(26):e7367.

Nello studio è stato valutato il grado di riduzione del dolore dopo stimolazione intra-articolare (IA) con radiofrequenza pulsata (PRF) a livello dell'articolazione sacroiliaca (SIJ) in pazienti con dolore sacroiliaco cronico non responsivo all'iniezione IA di corticosteroide. Sono stati reclutati venti pazienti. I risultati clinici dopo l'applicazione della stimolazione con PRF sono stati valutati mediante scala di classificazione numerica (NRS) e scala di Likert a 7 punti. I punteggi NRS si sono modificati significativamente nel tempo. I punteggi NRS a 1, 2 e 3 mesi dopo la PRF erano significativamente inferiori a quelli precedenti alla PRF. 4 dei 20 pazienti (20%) hanno riferito un significativo sollievo dal dolore (riduzione del dolore di $\geq 50\%$) e si sono ritenuti soddisfatti della terapia a 3 mesi dal trattamento. Tuttavia, la stimolazione IA con PRF dell'articolazione sacroiliaca non si è dimostrata efficace nella maggior parte dei pazienti (80% di tutti i pazienti). Sulla base di tali risultati, questa procedura non può essere raccomandata nei pazienti con dolore cronico SI che non rispondono all'iniezione IA di corticosteroide. Saranno necessari ulteriori studi sul possibile utilizzo della stimolazione con PRF in gruppi di pazienti appropriati, per determinare se sia una tecnica efficace o meno. *Ci preme ricordare che l'infiammazione della sacroiliaca è il segno di una malattia sistemica e che quindi dovrebbe essere trattata con una terapia per via sistemica. La terapia locale attraverso iniezioni intra-articolari dovrebbe essere eventualmente considerata in associazione ad una terapia di fondo.*

Platelet-activated serum might have a therapeutic effect on damaged articular cartilage.

Yokoyama M, Sato M, Tani Y, Yokoyama M, Kokubo M, Yamato M, Okano T, Mochida J.
J Tissue Eng Regen Med. 2017 Feb 14.

Da una popolazione di conigli bianchi giapponesi è stato prelevato siero con piastrine attivate (PAS), ricco di fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), il fattore di crescita derivato dal-

le piastrine (PDGF)-BB e il TGF- β . Il PAS è stato iniettato nelle articolazioni del ginocchio dei conigli precedentemente sottoposti a transezione del legamento crociato anteriore (ACL-T) per valutare il possibile effetto sulla cartilagine articolare. È stato inoltre studiato l'effetto di Avastin (un anticorpo monoclonale anti-VEGF) sull'espressione di VEGF. I livelli di VEGF, PDGF-BB e TGF- β nel PAS, nel plasma ricco di piastrine (PRP) e nel siero autologo di conigli non trattati sono stati analizzati mediante ELISA. I campioni ($n = 24$ conigli) sono stati divisi in 4 gruppi: gruppo di controllo (C), gruppo PAS (S), gruppo Avastin (A) e gruppo PAS + Avastin (S + A). Le iniezioni intra-articolari sono state effettuate settimanalmente per 7 settimane dopo l'ACL-T. La valutazione istologica è stata eseguita 12 settimane dopo l'ACL-T utilizzando il Mankin score. I livelli di espressione del VEGF, PDGF-BB e TGF- β sono risultati significativamente più alti ($p < 0,05$) nel PAS rispetto a quelli presenti nel PRP o nei campioni di siero autologo. La distribuzione del peso sugli arti è migliorata significativamente dopo l'ACL-T in tutti i gruppi di trattamento ($p < 0,05$). Le porzioni mediali e laterali dell'articolazione nei gruppi di trattamento hanno mostrato differenze significative nel Mankin score rispetto ai controlli ($p < 0,05$). La distribuzione del peso sugli arti, il Mankin score e la struttura della cartilagine articolare non hanno mostrato differenze significative tra i tre gruppi di trattamento. In tutti i gruppi di trattamento è stato osservato un miglioramento strutturale rispetto ai controlli.

Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis

Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA.

Am J Sports Med. 2017 Feb;45(2):339-346.

L'utilizzo del PRP nel trattamento dell'artrosi (OA) ha mostrato outcome clinici diversi quando messo a confronto con l'acido ialuronico (HA). Analisi biologiche su plasma ricco di piastrine (PRP) hanno dimostrato un effetto antinfiammatorio sull'ambiente articolare. Questo studio randomizzato controllato ha voluto mettere a confronto gli effetti clinici e biologici dell'iniezione intra-articolare di PRP e di acido ialuronico (HA) in pazienti con artrosi (OA) di ginocchio lieve-moderata. 111 pazienti affetti da OA unilaterale di ginocchio sono stati sottoposti ad iniezione di PRP povero di leucociti e HA, effettuata con l'ausilio della guida ecografica. I dati clinici sono stati raccolti al basale e in quattro time points nell'arco dei successivi 12 mesi. Al basale, 12 e 24 settimane è stato analizzato il liquido sinoviale per la valutazione di markers pro-infiammatori ed anti-infiammatori. Sono stati inoltre valutati il WOMAC pain subscale, la valutazione soggettiva dell'International Knee Documentation Committee (IKDC), la VAS del dolore, il Lysholm knee score e la differenza in termini di concentrazione dei markers biochimici. 49 pazienti sono stati randomizzati nel gruppo PRP e 50 nel gruppo HA. Nessuna differenza è stata osservata nel WOMAC pain score. È stato osservato un IKDC score più elevato nel gruppo PRP rispetto al gruppo HA a 24 (media $\pm$ SD, 65.5 ± 3.6 vs 55.8 ± 3.8 , rispettivamente; $p = 0.013$) e a 52 settimane (57.6 ± 3.37 vs 46.6 ± 3.76 , rispettivamente; $p = 0.003$). La VAS del dolore è risultata statisticamente inferiore nel gruppo PRP rispetto al gruppo HA a 24 settimane (media $\pm$ SD, $34,6 \pm 3,24$ vs $48,6 \pm 3,7$ rispettivamente; $p = 0.0096$) e 52 settimane ($44 \pm 4,6$ vs $57,3 \pm 3.8$, rispettivamente; $p = 0.0039$). I pazienti con OA lieve e un indice di massa corporea inferiore hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo degli outcome. Dall'analisi biochimica, una differenza tra i gruppi è stata notata per l'interleuchina-1 (media $\pm$ SD, $0,14 \pm 0,05$ pg/ml [PRP] vs. $0,34 \pm 0,16$ pg/ml [HA]; $p = 0.06$) e per il TNF- α ($0,08 \pm 0,01$ pg/mL [PRP] vs. $0,2 \pm 0,18$ pg/mL [HA]; $p = 0.068$) a 12 settimane. Gli autori non hanno riscontrato alcuna differenza tra HA e PRP nei diversi time points sul WOMAC score. Miglioramenti significativi sono stati osservati in altri outcome che implicavano la valutazione soggettiva del paziente a favore del PRP rispetto all'HA. Vi è stata una tendenza verso una diminuzione di 2 citochine pro-infiammatorie, che suggeriscono che le proprietà anti-infiammatorie del PRP possano contribuire ad un miglioramento dei sintomi.

A Multicenter Study of Early Anti-inflammatory Treatment in Patients With Acute Anterior Cruciate Ligament Tear.

Lattermann C, Jacobs CA, Proffitt Bunnell M, Huston LJ, Gammon LG, Johnson DL, Reinke EK, Huebner JL, Kraus VB, Spindler KP.

Am J Sports Med. 2017 Feb;45(2):325-333.

È sempre più riconosciuto che le anomalie biochimiche precedono le anomalie radiografiche in corso di artrosi post-traumatica (PTOA). Un crescente numero di dati suggerisce fortemente che la progressione da lesione del legamento crociato anteriore (LCA) ad OA post-traumatica sia multifattoriale, con l'interazione di disturbi biomeccanici e dell'omeostasi biochimica della cartilagine articolare. In questo studio randomizzato controllato, su un modello animale di OA, si è voluto valutare la progressione naturale dei biomarcatori infiammatori e condrodegenerativi, la possibile correlazione tra la percezione soggettiva del dolore ed i biomarcatori infiammatori e condrodegenerativi e determinare se l'artrocentesi dopo la resezione del LCA as-

sociata ad iniezione intra-articolare di corticosteroide sia in grado di modificare questa cascata biochimica. 49 pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi: il gruppo 1 (iniezione di corticosteroide 4 giorni dopo la resezione del LCA seguita da iniezione placebo di soluzione salina a 2 settimane), gruppo 2 (placebo a 4 giorni dopo resezione del LCA, e corticosteroide a 2 settimane), gruppo 3 (iniezioni di corticosteroide ad entrambi gli intervalli di tempo), e gruppo placebo (iniezioni di soluzione salina ad entrambi gli intervalli di tempo). L'efficacia soggettiva riportata dal paziente e i biomarcatori sinoviali sono stati valutati ai giorni 4, 11 e a 5 settimane dopo la resezione del LCA. La variazione degli outcome ai vari time points è stata valutata utilizzando il Wilcoxon test mentre la correlazione tra variazione degli score dei diversi outcome e i biomarcatori è stata valutata calcolando lo Spearman ρ . Gli outcome ed i biomarcatori sono stati inoltre messi a confronto tra i 4 gruppi utilizzando il Kruskal-Wallis test. Non sono stati osservati eventi avversi o infezioni in nessun paziente. Ad eccezione delle MMP-1 e del tumor necrosis factor-inducible gene 6 (TSG-6), i marcatori condrodegenerativi sono peggiorati durante le prime 5 settimane mentre tutti i pazienti hanno riferito un miglioramento in questo periodo, indipendentemente dal gruppo di trattamento. La valutazione soggettiva dei pazienti trattati con corticosteroide e quella dei pazienti trattati con placebo non ha mostrato differenze significative. Tuttavia, gli aumenti del C-telopeptide del collagene di tipo II (CTX-II), associati alla rottura del collagene di tipo II, sono risultati significativamente maggiori nel gruppo placebo ($1,32 \pm 1,10$ ng/ml) rispetto ai gruppi trattati con iniezione di corticosteroide nei primi giorni successivi alla lesione del LCA (gruppo 1: $0,23 \pm 0,27$ ng/mL [$p = 0.01$]; gruppo 3: $0,19 \pm 0,34$ ng/mL [$p = 0.01$]). La PTOA sembra iniziare nel momento stesso della lesione e i cambiamenti a carico della matrice si rendono manifesti precocemente. Tuttavia, è incoraggiante che l'intervento precoce con un agente antinfiammatorio sia in grado di influenzare i biomarcatori della degenerazione cartilaginea. L'intervento precoce sembrerebbe modificare sia l'insorgenza che la gravità della PTOA sintomatica, e quindi, alla luce di tali risultati, potrebbe essere utile prendere in considerazione l'artrocentesi seguita da iniezione intra-articolare di corticosteroide nel trattamento precoce dei pazienti con lesione del LCA.

Intra-Articular Knee Injections Before Total Knee Arthroplasty: Outcomes and Complication Rates.

Kokubun BA, Manista GC, Courtney PM, Kearns SM, Levine BR.

J Arthroplasty. 2017 Feb 1. pii: S0883-5403(17)30073-6.

La possibile correlazione tra iniezioni intra-articolari e tassi di complicanze dopo artroplastica totale di ginocchio (TKA) è ancora controversa. Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare la relazione tra il numero ed il timing delle iniezioni intra-articolari con le complicazioni ed i risultati dopo TKA. Nello studio sono stati retrospettivamente riesaminati una serie di 442 pazienti sottoposti a TKA primaria dal 2008-2015. Sono state registrate le caratteristiche demografiche dei pazienti, le comorbidità, il numero ed il timing delle iniezioni intra-articolari e gli scores funzionali pre e post-operatori. Le complicanze e le percentuali di infezione a 12 mesi di follow-up sono state confrontate tra i pazienti che hanno ricevuto 3 o meno iniezioni pre-operatorie e quelli che hanno ricevuto 4 o più iniezioni prima della TKA. L'analisi di regressione logistica multivariata è stata eseguita per identificare i fattori di rischio indipendenti per le complicazioni e i risultati scadenti a breve termine dopo TKA. Dei 442 pazienti, 390 (90%) hanno ricevuto un'iniezione prima della TKA. I pazienti che avevano ricevuto 4 o più iniezioni (175 pazienti, 40%) non hanno mostrato alcuna differenza nel tasso di complicanze (14% vs. 17%, $p = 0.346$), nello scarso miglioramento funzionale (6% vs. 9%, $p = 0.299$) o nel tasso di infezione (2% vs. 4%, $p = 0.286$). Nel controllare le variabili confondenti, le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, la viscosupplementazione e qualsiasi iniezione effettuata entro 90 giorni non sembrano essere associate ad un aumento di complicanze, infezioni o scarsi risultati funzionali dopo TKA (tutti $p > 0.05$). I risultati ottenuti suggeriscono che non esiste alcuna correlazione tra timing e numero di iniezioni intra-articolari con le complicanze, il tasso di infezione, o gli scarsi risultati funzionali a breve termine. Saranno comunque necessari altri studi su campioni più ampi per confermare questi risultati.



Novartis,
leader nella salute

Innovazione e responsabilità, al servizio del paziente

Leader mondiale nell'area della salute, Novartis è fortemente impegnata nella ricerca e nello sviluppo di farmaci e soluzioni d'avanguardia per curare le malattie, ridurre il carico delle sofferenze e migliorare la qualità di vita delle persone.

Con l'obiettivo prioritario di soddisfare i bisogni dei pazienti, rispettando le attese e i diritti di tutti i suoi interlocutori, Novartis si adopera per gestire le proprie attività in modo sostenibile dal punto di vista sociale, ambientale ed economico.

Attraverso il suo costante orientamento all'innovazione e il suo approccio responsabile alle esigenze della salute, Novartis è un punto di riferimento affidabile per milioni di persone, in Italia e nel mondo.

Jonexa
SOFT-GEL

**Vivi il valore
della
scoperta**

ACIDO IALURONICO CROSS-LINKATO
IN MONOSOMMINISTRAZIONE PER CICLO TERAPEUTICO SEMESTRALE ¹

1 SIRINGA DA 5 ml
PRE-RIEMPITA CON 4 ml
DI HYLASTAN SGL-80
Prezzo: Euro 150,00



1. IFU Jonexa

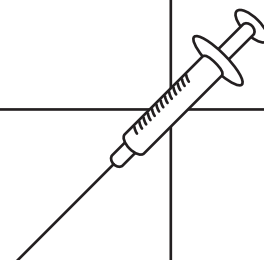

ABIOTEN
PHARMA

REPORT ISIAT

Praga 5-7 Ottobre 2017

A cura di: **F. GIOVANNANGELI, A. MIGLIORE**

UOS di Reumatologia, Ospedale San Pietro FbF, Roma



Lo scorso 5-7 ottobre 2017 si è tenuta a Praga la quarta edizione dell'ISIAT (International Symposium Intra-articular Therapy), il congresso internazionale dedicato alla terapia infiltrativa intra-articolare.

Il Simposio, che si tiene ogni due anni, vede partecipare i più rilevanti esperti su argomenti inerenti la terapia intra-articolare, e si pone come obiettivo quello di fornire una opportunità di confronto e scambio tra le diverse figure specialistiche, creando un ambiente interdisciplinare stimolante al fine di discutere e migliorare l'approccio alla terapia intra-articolare nelle diverse patologie.

Al congresso hanno partecipato più di 450 specialisti provenienti da 45 paesi e da tutti e 5 i continenti, che si sono potuti confrontare sullo stato dell'arte della terapia infiltrativa e sulle aspettative e prospettive future. Come nelle precedenti edizioni, il Simposio è stato articolato in una parte formativa, nella quale hanno dato il loro contributo i maggiori esperti di terapia intra-articolare, ed in una parte formativo-interattiva in cui i vari esperti hanno potuto discutere su quelle che sono le nuove prospettive della terapia intra-articolare. Sono stati inoltre organizzati corsi teorico-pratici sull'utilizzo della tecnica ecografia nelle infiltrazioni di ginocchio, anca, caviglia, piccole articolazioni delle mani, polso, spalla, articolazioni sacroiliache, faccette articolari, gomito e articolazione temporomandibolare.

Durante il Simposio si è parlato delle terapie ormai accettate e consolidate ma sono stati affrontati anche nuovi ed interessanti temi.

Si è parlato naturalmente di Viscosupplementazione, terapia ormai ben consolidata nel trattamento della patologia artrosica, e si è discusso e ci si è confrontati su diversi temi come le diverse vie di accesso nelle varie articolazioni, i diversi acidi ialuronici presenti sul mercato, il timing delle iniezioni intra-articolari, i fattori predittivi di una migliore risposta al trattamento, etc.





Il Prof. Jay della Brown University (USA), ha affrontato il tema della Tribosupplementazione, presentando i risultati delle ricerche che, insieme al suo gruppo di ricerca, sta portando avanti sulla Lubricina, proteina presente nel liquido sinoviale, che agisce come un ammortizzatore naturale riducendo l'attrito tra i capi articolari. Si è parlato di formulazioni di acido ialuronico associato al Sorbitolo o al Mannitolo. L'associazione dell'acido ialuronico a tali sostanze, dotate di azione antagonista dello stress ossidativo indotto dai radicali liberi dell'ossigeno, determina da un lato la diretta protezione cartilaginea indotta dall'inibizione dello stress ossidativo esercitata dal sorbitolo/mannitolo e dall'altro, una più lenta degradazione dell'HA con una più duratura persistenza dello stesso all'interno della cavità articolare.

Un altro approccio ormai frequentemente utilizzato nella corrente pratica clinica è il gel piastrinico o PRP (Pla-

telet Rich Plasma). Diverse presentazioni hanno fornito uno spunto per discutere se il PRP sia più o meno efficace dell'Acido ialuronico nel trattamento dell'artrosi, e se potesse avere un razionale associare i due trattamenti per ottenere una maggiore efficacia.

Diverse relazioni hanno affrontato l'interessantissimo tema della terapia infiltrativa con cellule mesenchimali derivanti dal tessuto adiposo. Il tessuto adiposo costituisce una importante fonte di cellule staminali mesenchimali (ASC), cellule staminali adulte e indifferenziate in grado di differenziarsi in molteplici linee cellulari. Esse sono contenute nella frazione stromale vascolare del tessuto adiposo con il vantaggio di un prelievo meno invasivo e quindi associato a minore morbidità rispetto alle cellule mesenchimali ottenute da midollo osseo. Le cellule mesenchimali di origine adiposa, dopo essere state prelevate dallo stesso paziente e sottoposte ad una particolare procedura di trattamento, vengono iniettate direttamente nell'articolazione artrosica (innesto autologo). Le cellule mesenchimali (MSC) sono cellule staminali con proprietà immunomodulatorie e che, una volta innestate nell'organismo, migrano verso il tessuto danneggiato favorendo i processi rigenerativi. Le cellule staminali mesenchimali di origine adiposa, sembrerebbero in grado di stimolare la riproduzione cartilaginea e migliorare la lubrificazione intra-articolare. Le tecniche rigenerative, nate negli ultimi anni grazie al contributo di programmi di ricerca internazionali, si avvalgono di cellule staminali, riprogrammazione cellulare, terapia genetica e ingegneria tissutale. Il Prof. De Bari, dell'Università di Aberdeen (UK), esperto in medicina rigenerativa e ingegneria tissutale, da molti anni conduce insieme al suo team interessanti ricerche sulle cellule staminali da utilizzare nel trattamento della patologia muscolo-scheletrica. Il suo gruppo di ricerca sta studiando il ruolo delle cellule staminali nel prevenire o riparare il danno articolare. I suoi attuali interessi di ricerca si concentrano sulla tipizzazione delle cellule staminali residenti nel tessuto articolare (nidi cellulari sinoviali) e sullo studio dei fattori in grado di stimolarne la differenziazione. Essendo le cellule staminali articolari in grado di differenziarsi in cellule del tessuto osseo o cartilagineo, il gruppo di ricerca spera di ottenere risultati che consentano di portare allo sviluppo di nuovi trattamenti che possano prevenire o fermare la patologia artrosica nelle sue fasi iniziali. Il Dr. Vincent di Los Angeles (USA) ha presentato i risultati di uno studio effettuato insieme ai suoi collaboratori sull'utilizzo intra-articolare di cellule staminali derivate da midollo osseo associato, dopo qualche settimana, all'iniezione intra-articolare di PRP. Lo studio ha dimostrato l'efficacia di tale associazione nel paziente artrosico. Il Dr. Masuda (Giappone) ha parlato del possibile uso intra-articolare dell'acido fosfatidico ciclico (cPA), fosfolipide che funge da trasduttore del segnale attraverso l'interazione con la membrana cellulare ("mediatore lipidico"). Il cPA è un inibitore competitivo del recettore dell'acido lisofosfatidico o LPA che





ialuronico, mentre nell'altro non è stata riscontrata una differenza significativa tra i due prodotti. La successiva relazione tenuta dal Dr. Massafra (Roma) ha affrontato il tema del possibile razionale dell'associazione tra viscosupplementazione e terapia sistemica con bisfosfonati nel paziente artrosico. I bisfosfonati sia per uso sistemico che intra-articolare potrebbero essere utilizzati in un 30% di pazienti affetti da artrosi cosiddetta "osteoporotica"; si tratta di un subset di pazienti caratterizzato da predominante coinvolgimento dell'osso subcondrale che presenta un elevato turnover osseo che sembrerebbe essere collegato ad una carenza di estrogeni. Questi pazienti potrebbero essere il target ideale per l'utilizzo dei bifosfonati per via sistemica o di altre terapie attive sull'osso, in associazione alla comune viscosupplementazione.

La Professoressa Giannini (Roma) ha presentato una interessante relazione sul ruolo centrale dell'imaging nell'esecuzione di una corretta diagnosi, nella scelta del farmaco più adatto da utilizzare in un determinato quadro patologico e soprattutto l'importanza del suo utilizzo durante la procedura infiltrativa, che consente di determinare con precisione l'accuratezza della terapia e quindi la sua efficacia.

È stato inoltre affrontato dal Dr. Boni (Foligno) il tema della terapia infiltrativa nella medicina dello sport ed il possibile utilizzo dei diversi prodotti ad oggi presenti sul mercato nelle diverse patologie dell'atleta.

Un tema importante emerso durante il Simposio è la necessità di individualizzare la terapia al fine di ottenere una maggiore efficacia del trattamento. Nella sua lettura sulle sfide della terapia intra-articolare, il Prof. Migliore ha posto particolare attenzione proprio alla necessità di individualizzare il trattamento intra-



si trova sulla membrana dei condrociti e/o sinoviociti, e sembra avere una azione anti-infiammatoria e antinocicettiva inibendo selettivamente l'asse ATX/LPA. Fino a pochi mesi fa, gli unici studi effettuati erano studi preclinici su animali che hanno dimostrato la sua sicurezza e tollerabilità. Ad aprile 2017, è stato approvato dall'FDA il primo studio clinico su pazienti affetti da gonartrosi.

Un altro tema trattato è stato l'utilizzo dei bisosfonati nella patologia artrosica. Il Dr. Idolazzi (Verona) ha presentato i risultati di due studi multicentrici italiani in cui si valutava il possibile utilizzo dei bifosfonati intra-articolari. In uno di questi studi, l'utilizzo dei bifosfonati intra-articolari è risultato superiore all'utilizzo dell'acido



articolare, elencando ed illustrando gli ambiti di ricerca in tal senso. Sono stati presentati alcuni nuovi prodotti ad uso intra-articolare, così come i nuovi targets intra-articolari in studio per lo sviluppo di nuovi farmaci. Ha inoltre evidenziato la necessità di caratterizzare in modo migliore il timing dei trattamenti IA sia i fattori predittivi di risposta ai singoli prodotti e alla loro classe di appartenenza in generale. Si è soffermato inoltre sull'utilità dello sviluppo di nuovi biomarkers anche a livello intra-articolare, introducendo l'opportunità che la nanotecnologia legata alla microartroscopia mininvasiva potrebbe offrire per un prelievo mirato di tessuto intra-articolare ai fini della estrazione, tipizzazione e monitoraggio dei marcatori. È stato presentato



le Raccomandazioni dell'Italian Society of Muscles Ligaments and Tendons (I.S.Mu.L.T.). Il Prof. Conrozier (Francia) ha esposto le Raccomandazioni elaborate dall'EUROpean VIScosupplementation CONsensus group (EUROVISCO) sul ritrattamento con VS della gonartrosi. Sebbene infatti le revisioni sistematiche presenti in letteratura abbiano mostrato che l'utilizzo della VS ha un rapporto rischio/beneficio a favore dell'efficacia, nessuno studio ha mai considerato l'indicazione al ritrattamento. Il Prof. Trojian (USA) ha presentato una meta-analisi effettuata dall'American Medical Society for Sport Medicine (AMSSM) sull'utilizzo della VS nel trattamento della gonartrosi. Una piccola differenza nell'efficacia, ma statisticamente significativa e rilevante dal punto di vista clinico, è stata osservata nell'utilizzo della VS rispetto all'utilizzo intra-articolare di steroidi o placebo, in termini di dolore e funzionalità. Sembrerebbe, inoltre, che la VS sia in grado di determinare una risposta OMERACT-OARSI superiore del 15% e dell'11% rispetto agli steroidi o al placebo, rispettivamente. Il Prof. Herrero Beamonte (Spagna) ha invece esposto le Raccomandazioni dell'ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), in cui l'impiego della viscosupplementazione con HA è raccomandato in pazienti affetti da gonartrosi di grado lieve-moderato, e nei pazienti con gonartrosi di grado severo allo scopo di ritardare il ricorso all'intervento di artroprotesi di ginocchio. Il Prof. Maheu (Francia) ha presentato una interessante relazione sulle diverse e controverse linee guida che nel tempo sono state stilate in merito alla VS nel trattamento della patologia artrosica, sulle meta-analisi e review che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza delle iniezioni intra-articolari con HA e sull'utilizzo di altri farmaci come oppioidi, FANS, Paracetamolo, cortisonici fino all'intervento di artroplastica. In sintesi, la VS con HA sembra una strategia terapeutica efficace e attualmente quella con il miglior rapporto rischio/beneficio.

Questo incontro ha voluto essere motivo di stimolo per la ricerca nel settore della terapia intra-articolare al fine di sviluppare nuovi prodotti che possano rispondere alle diversificate esigenze del mondo clinico.

Il Simposio anche in questa edizione ha soddisfatto la sua missione di raccogliere le innovazioni e le esperienze cliniche nel campo della terapia infiltrativa è risultato un apprezzato strumento di comunicazione e approfondimento così come uno stimolante momento di confronto tra i diversi opinion leaders del settore. La quinta edizione di ISIAT si terrà a Lisbona dal 3 al 5 ottobre 2019.

anche l'orizzonte dei diversi sistemi a rilascio controllato e ritardato (micelle di polimeri, nanoparticelle, microgels, dendrimeri, etc.).

Le ultime sfide presentate sono state la necessità di valutare l'efficacia dell'intervento precoce IA nelle fasi iniziali di OA e RA ed in ultimo evidenziare il rapporto costo-efficacia dei trattamenti IA soprattutto attraverso "pragmatic trials" che possano investigare l'impatto della terapia iniettiva sulla popolazione reale comparata con il management abituale della malattia.

Una sessione molto interessante ha visto presentare diverse Linee Guida e Consensus che considerano l'utilizzo della viscosupplementazione nel trattamento della patologia artrosica del ginocchio. Il Prof. Foti (Roma) ha presentato



Reumaflex

metotrexato 50mg/ml

L'evoluzione
continua del
Metotrexato



ALFASIGMA 



Reumaflex

metotrexato 50 mg/ml

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Reumaflex 50 mg/ml soluzione iniettabile, siringa prelievitata

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 50 mg di metotrexato (come metotrexato disodico).

1 siringa prelievitata da 0,15 ml contiene 7,5 mg di metotrexato.

1 siringa prelievitata da 0,20 ml contiene 10 mg di metotrexato.

1 siringa prelievitata da 0,25 ml contiene 12,5 mg di metotrexato.

1 siringa prelievitata da 0,30 ml contiene 15 mg di metotrexato.

1 siringa prelievitata da 0,35 ml contiene 17,5 mg di metotrexato.

1 siringa prelievitata da 0,40 ml contiene 20 mg di metotrexato.

1 siringa prelievitata da 0,45 ml contiene 22,5 mg di metotrexato.

1 siringa prelievitata da 0,50 ml contiene 25 mg di metotrexato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa prelievitata.

Soluzione limpida di color giallo-marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Reumaflex è indicato per il trattamento di:

- artrite reumatoide attiva in pazienti adulti,
- forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile severa in fase attiva, con inadeguata risposta ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS),
- psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave in pazienti adulti.
- malattia di Crohn da lieve a moderata, da solo o in associazione a corticosteroidi in pazienti adulti refrattari o intolleranti alle tiopurine.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Reumaflex deve essere prescritto solo da medici che conoscano perfettamente le varie caratteristiche del medicinale e del suo meccanismo d'azione. La somministrazione deve essere effettuata di routine da operatori sanitari. In determinati casi, se la situazione clinica lo consente, il medico curante può delegare la somministrazione per via sottocutanea al paziente stesso. In questi casi, il medico è tenuto a fornire istruzioni dettagliate per la somministrazione. Reumaflex viene somministrato **una volta alla settimana**.

Il paziente deve essere esplicitamente informato della frequenza di somministrazione pari ad **una volta alla settimana**. È consigliabile stabilire un giorno fisso della settimana come giorno di iniezione.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Dosaggio in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide

La dose iniziale consigliata è 7,5 mg di metotrexato **una volta alla settimana**, somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. In funzione della gravità della malattia e della tollerabilità al medicinale dimostrata dal paziente, la dose iniziale può essere aumentata gradatamente di 2,5 mg alla settimana. In generale la dose settimanale di 25 mg non deve essere superata anche se, già dosi superiori a 20 mg/settimana sono associate ad un notevole aumento della tossicità; in particolare, si manifesta soppressione dell'attività del midollo osseo. La risposta al trattamento può avvenire dopo 4 - 8 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradatamente fino alla dose minima efficace di mantenimento.

Dosaggio in bambini ed adolescenti sotto i 16 anni di età affetti da forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10 - 15 mg/m² di superficie corporea **una volta a settimana**. Nei casi di refrattarietà alla terapia la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m² di superficie corporea **una volta a settimana**. In caso di aumento della dose, si consiglia di aumentare la frequenza di monitoraggio.

A causa della scarsa disponibilità di dati sulla somministrazione endovenosa in bambini ed adolescenti, la somministrazione parenterale deve essere limitata alle iniezioni sottocutanea e intramuscolare.

Pazienti con artrite idiopatica giovanile devono essere sempre

affidati a reumatologi specializzati per il trattamento di bambini/adolescenti.

Si sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Dosaggio in pazienti affetti da psoriasi vulgaris e artrite psoriasica

Si raccomanda di somministrare una dose di prova di 5 - 10 mg per via parenterale una settimana prima della terapia per individuare eventuali reazioni avverse idiosincrasiche. La dose iniziale di metotrexato raccomandata è 7,5 mg **una volta alla settimana**, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. La dose può essere aumentata gradualmente ma, in genere, non deve mai superare una dose settimanale di 25 mg di metotrexato. Dosi superiori a 20 mg alla settimana possono già essere associate ad un aumento significativo della tossicità, in particolare alla soppressione dell'attività del midollo osseo. La risposta al trattamento può avvenire dopo 2 - 6 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose minima efficace di mantenimento.

La dose dovrebbe essere aumentata secondo necessità ma, in generale, non dovrebbe superare la dose massima settimanale raccomandata, pari a 25 mg. Solo in casi eccezionali, una dose maggiore potrebbe essere clinicamente giustificata, ma non dovrebbe eccedere la dose massima settimanale di 30 mg di metotrexato, poiché la tossicità aumenta notevolmente.

Dosaggio in pazienti con malattia di Crohn:

• Terapia di induzione;

25 mg / settimana somministrato per via sottocutanea, endovenosa o intramuscolare.

La risposta al trattamento può essere prevista dopo circa 8 - 12 settimane.

• Terapia di mantenimento;

15 mg / settimana somministrato per via sottocutanea, endovenosa o intramuscolare.

Non c'è sufficiente esperienza nella popolazione pediatrica per raccomandare Reumaflex 50 mg / ml nel trattamento della malattia di Crohn in questa popolazione.

Pazienti con compromissione renale

Reumaflex deve essere usato con cautela in pazienti con funzionalità renale compromessa. La dose deve essere aggiustata nel modo seguente:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
> 50	100 %
20 - 50	50 %
< 20	Reumaflex non deve essere utilizzato

Vedere paragrafo 4.3.

Pazienti con compromissione epatica

Il metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, in particolare in pazienti affetti da gravi malattie del fegato, in atto o pregresse, soprattutto se dovute all'alcol. Il metotrexato è controindicato nei casi in cui la bilirubina è superiore a 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Per un elenco completo delle controindicazioni, vedere paragrafo 4.3.

Uso in pazienti anziani

Nei pazienti anziani la dose può essere diminuita in ragione della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folati associate all'età.

Uso in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusioni pleuriche, asciti)

In pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione, il tempo di dimezzamento del metotrexato può aumentare fino a 4 volte, pertanto può essere necessaria una riduzione della dose o, in taluni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Durata e modo di somministrazione

Il medicinale è solo monouso.

La soluzione iniettabile di Reumaflex può essere somministrata per via intramuscolare, endovenosa o sottocutanea (in bambini e adolescenti, solo per via sottocutanea o intramuscolare). La durata complessiva del trattamento è decisa dal medico.

Nota:

Il passaggio dal trattamento orale alla somministrazione per via parenterale, può rendere necessaria una riduzione della dose in considerazione della variabilità della biodisponibilità del metotrexato dopo somministrazione orale.

La supplementazione di acido folico può essere presa in consi-

derazione in accordo con le attuali linee guida.

4.3. Controindicazioni

Reumaflex è controindicato in caso di

- ipersensibilità al metotrexato o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1,
- Grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2),
- abuso di alcool,
- grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min., vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- discrasie ematiche preesistenti quali ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia importante,
- infezioni gravi, acute o croniche quali tubercolosi, HIV o altre sindromi da immunodeficienza,
- ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva,
- gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- vaccinazione concomitante con vaccini vivi,

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere chiaramente informati che la terapia deve essere effettuata una volta alla settimana e non tutti i giorni. I pazienti in terapia devono essere sottoposti ad appropriati controlli in modo da individuare e valutare tempestivamente la comparsa di possibili effetti tossici o reazioni avverse. Il metotrexato deve quindi essere somministrato solo da o sotto la supervisione di medici che abbiano conoscenza ed esperienza nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa delle possibili reazioni tossiche gravi, anche fatali, il paziente deve essere adeguatamente informato dal medico sui possibili rischi e sulle misure di sicurezza da adottare.

Si sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Esami e misure di sicurezza consigliati

Prima di iniziare o ricominciare dopo interruzione la terapia con metotrexato:

Conto ematico completa e differenziale, conta delle piastrine, enzimi epatici, bilirubina, sieralbumina, radiografia del torace ed esami di funzionalità renale. Se clinicamente indicate, escludere la tubercolosi e l'epatite.

Durante la terapia (almeno una volta al mese per i primi sei mesi e in seguito ogni tre mesi):

Aumentare la frequenza del monitoraggio in caso di aumento della dose.

1 Esame della bocca e della gola per individuare eventuali cambiamenti della mucosa.

2 Conto ematico completa e differenziale e conta delle piastrine. La soppressione dell'emopoiesi provocata dal metotrexato può manifestarsi improvvisamente e con dosaggi apparentemente sicuri. Una riduzione drastica della conta dei globuli bianchi o delle piastrine comporta la sospensione immediata del medicinale e l'avvio di un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere sollecitati a riferire tutti i segni e i sintomi che fanno sospettare un'infezione. Conto ematico e piastrinico devono essere attentamente monitorati nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali mielotossici (ad es. leflunomide).

3 Esami della funzionalità epatica: occorre prestare particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere somministrato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino durante la terapia, delle anomalie negli esami della funzionalità epatica o nella biopsia epatica. Tali anomalie dovrebbero ritornare alla normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico. Non vi sono prove a sostegno dell'uso della biopsia epatica per il monitoraggio della tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche. Per i pazienti affetti da psoriasi, la necessità di ricorrere alla biopsia epatica prima e durante la terapia è controversa. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se gli esami chimici seriali del fegato o del propeptide del collagene di tipo III siano in grado di segnalare tempestivamente ed efficacemente l'epatotossicità. La valutazione deve essere fatta caso per caso e deve differenziarsi tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali pregresso abuso di alcool, persistente innalzamento degli enzimi epatici, storia di patologie epatiche, storia familiare di patologie epatiche ereditarie, diabete mellito, obesità, storia di esposizione significativa a farmaci o prodotti chimici epatotossici, trattamento prolungato con metotrexato o dosi cumulative di 1,5 g o più.

Controllo degli enzimi epatici nel siero: aumenti temporanei delle transaminasi fino a due o tre volte il limite superiore del valore normale sono stati riportati dai pazienti con una frequenza del 13 - 20 %. In caso di aumento costante degli enzimi epatici, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa dell'effetto potenzialmente tossico sul fegato, non devono essere assunti altri medicinali epatotossici durante il trattamento con metotrexato a meno che non siano chiaramente necessari e il consumo di alcool deve essere evitato o notevolmente ridotto (vedere paragrafo 4.5). Effettuare un attento monitoraggio degli enzimi epatici in pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide). Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide).

4 La funzionalità renale deve essere monitorata mediante esami della funzionalità renale e analisi dell'urina (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Poiché il metotrexato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di compromissione renale possono verificarsi aumenti delle concentrazioni nel siero che possono portare a gravi effetti indesiderati. Laddove la funzionalità renale può essere compromessa (ad es. negli anziani), il monitoraggio deve essere più frequente. Un monitoraggio frequente deve essere applicato in particolare nel caso in cui siano somministrati contemporaneamente medicinali in grado di influenzare l'eliminazione del metotrexato e causare danni renali (ad es. medicinali antinfiammatori non steroidei), o che potenzialmente possono portare alla compromissione dell'emopoiesi. Anche la disidratazione può aumentare la tossicità del metotrexato.

5 Valutazione dell'apparato respiratorio: vigilanza sui sintomi di compromissione della funzionalità polmonare e, se necessario, test della funzionalità polmonare. L'interessamento polmonare richiede una diagnosi veloce e l'interruzione del metotrexato. I sintomi polmonari (in particolare una tosse secca e non produttiva) o una polmonite non specifica che si manifesta durante la terapia con metotrexato, possono essere indicativi di una lesione potenzialmente pericolosa e richiedono l'interruzione del trattamento e un'attenta indagine. Può insorgere una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica, e sono stati registrati alcuni decessi. Una volta esclusa la presenza di infezioni polmonari, la tipica patologia polmonare indotta da metotrexato nel paziente, sebbene clinicamente variabile, si presenta con febbre, tosse, dispnea, ipossiemia e infiltrati alla radiografia del torace. La compromissione polmonare richiede una diagnosi precoce e l'interruzione della terapia con metotrexato. Questa compromissione può insorgere indipendentemente dai dosaggi utilizzati.

6 A causa del suo effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta ai risultati delle vaccinazioni e influire sul risultato dei test immunologici. Occorre prestare una particolare attenzione anche in presenza di infezioni croniche inattive (ad es. herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di un'eventuale attivazione. La vaccinazione con vaccini vivi non deve essere eseguita durante la terapia con metotrexato.

Nei pazienti che ricevono metotrexato a basso dosaggio possono comparire linfomi maligni, e in questo caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non mostra segni di regressione spontanea, occorre iniziare una terapia citotossica.

In rari casi la somministrazione concomitante di antagonisti dei folati quali trimetoprim-sulfametossazolo ha indotto una pancitopenia megaloblastica acuta.

La dermatite da radiazioni e le scottature solari possono riapparire durante la terapia con metotrexato (reazione da richiamo). Le lesioni psoriasiche possono esacerbarsi a seguito dell'uso concomitante di radiazioni ultraviolette e metotrexato.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato. Le effusioni pleuriche e le asciti devono essere drenate prima di iniziare il trattamento con metotrexato (vedere paragrafo 5.2).

La diarrea e la stomatite ulcerosa possono essere effetti tossici e richiedono l'interruzione della terapia, in caso contrario possono verificarsi enteriti emorragiche e decessi per perforazione intestinale.

Le preparazioni vitaminiche o altri medicinali che contengono acido folico, acido folinico o derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

Per il trattamento della psoriasi, il metotrexato deve essere limitato alla psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapie, ma solo quando la diagnosi è confermata da una biopsia e/o da un consulto dermatologico.

Encelalopatia / leucoencefalopatia sono state segnalate in pazienti oncologici in terapia con metotrexato e non possono essere escluse per la terapia con metotrexato in indicazioni non-oncologiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ed è da considerarsi in pratica "privo di sodio".

L'assenza di gravidanza deve essere accertata prima di somministrare Reumaflex. Il metotrexato può causare nella donna embriotossicità, aborto e difetti fetali. Il metotrexato influisce sulla spermatogenesi e sull'ovogenesi durante il periodo di somministrazione e può provocare una riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. Durante il trattamento e, almeno, nei sei mesi successivi al termine del trattamento, deve essere praticata un'efficace contraccezione maschile e femminile. Le pazienti in età fertile e i loro partner devono essere opportunamente informati sui possibili rischi e sugli effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcol, medicinali epatotossici, medicinali ematotossici

La probabilità che il metotrexato induca effetti epatotossici è aumentata dal regolare consumo di alcool e dall'assunzione concomitante di altri medicinali epatotossici (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide) devono essere monitorati con particolare attenzione. Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina). La somministrazione concomitante di metotrexato e leflunomide può aumentare l'incidenza di pancitopenia ed epatotossicità.

Il trattamento combinato con metotrexato e retinoidi quali acitretina o etretinato aumenta il rischio di epatotossicità.

Antibiotici orali
Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo e antibiotici ad ampio spettro non assorbibili, inibendo la flora batterica intestinale o sopprimendo il metabolismo batterico, possono interferire con la circolazione enteroepatica di metotrexato.

Antibiotici
Gli antibiotici quali penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, possono, in casi individuali, ridurre la clearance renale del metotrexato, provocando aumenti delle concentrazioni di metotrexato nel siero con conseguente comparsa di tossicità ematologica e gastrointestinale.

Medicinali con elevato legame con le proteine plasmatiche
Il metotrexato circolante si lega alle proteine plasmatiche e può essere sostituito da altri farmaci che si legano alle proteine quali salicilati, ipoglicemizzanti, diuretici, sulfonamidi, difenildantoina, tetracicline, cloramfenicolo, acido p-aminobenzoico e antinfiammatori acidi, con conseguente potenziale aumento della tossicità quando utilizzati in concomitanza.

Probenecid, acidi organici deboli, pirazoli e agenti antinfiammatori non steroidei

Probenecid, acidi organici deboli quali diuretici dell'ansa e derivati pirazolonici (fenilbutazone), possono ridurre l'eliminazione del metotrexato con possibili concentrazioni più elevate nel siero e potenziale aumentata tossicità ematologica. La tossicità può aumentare anche quando vengono combinati insieme metotrexato a basso dosaggio e medicinali antinfiammatori non steroidei o salicilati.

Medicinali con reazioni avverse sul midollo osseo

In caso di trattamento con medicinali che possono essere responsabili di reazioni avverse sul midollo osseo (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, cloramfenicolo, piri-metamina), occorre prestare attenzione alla possibilità di grave compromissione dell'emopoiesi.

Medicinali che provocano carenza di folati

La somministrazione concomitante di medicinali che provocano carenza di folati (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo) può provocare un aumento della tossicità del metotrexato. È quindi consigliata una particolare attenzione alle carenze di acido folico preesistenti.

Prodotti che contengono acido folico o folinico

Le preparazioni vitaminiche o altri prodotti che contengono acido folico, acido folinico o loro derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

Altri medicinali antireumatici

In generale non è prevedibile un aumento degli effetti tossici del metotrexato quando Reumaflex viene somministrato contemporaneamente ad altri medicinali antireumatici (ad es. sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

Sulfasalazina

Solo in rari casi individuali osservati in studi clinici, l'inibizione della sintesi dell'acido folico indotta da sulfasalazina somministrata in concomitanza con metotrexato ha provocato un aumento dell'efficacia del metotrexato e conseguentemente un maggior numero di effetti indesiderati.

Mercaptopurina

Il metotrexato aumenta i livelli di mercaptopurina nel plasma. La combinazione di metotrexato e mercaptopurina può quindi richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Inibitori di pompa protonica

Una somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica quali omeprazolo o pantoprazolo può portare ad interazioni. La somministrazione concomitante di metotrexato e omeprazolo ha portato ad una ritardata eliminazione del metotrexato per via renale. La combinazione con pantoprazolo ha fatto registrare un caso di inibizione dell'eliminazione per via renale del metabolita 7-idrossimetotrexato con mialgia e tremore.

Teofillina

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina; i livelli di teofillina devono essere monitorati se utilizzata in concomitanza con il metotrexato.

Bevande contenenti caffeina o teofillina

Un consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bibite contenenti caffeina, tè nero) deve essere evitato durante la terapia con metotrexato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Reumaflex è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In studi sugli animali, il metotrexato ha dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato che il metotrexato è teratogeno negli esseri umani; sono stati riportati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha evidenziato un aumento dell'incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e degli arti). Con il metotrexato interrotto prima del concepimento, sono state registrate delle gravidanze normali. Le donne non devono essere in gravidanza durante la terapia con metotrexato. Nel caso si verifichi una gravidanza durante la terapia, occorre consultare il medico sul rischio di reazioni avverse per il bambino associate alla terapia con metotrexato. Di conseguenza, i pazienti in età sessualmente matura (uomini e donne) devono praticare un'efficace contraccezione durante il trattamento con Reumaflex estesa almeno ai sei mesi successivi al termine della terapia (vedere paragrafo 4.4). Prima di iniziare la terapia nelle donne in età fertile, deve essere esclusa con sicurezza una gravidanza in atto mediante un test di gravidanza.

Allattamento

Il metotrexato viene secreto nel latte materno in concentrazioni tali da costituire un rischio per il neonato e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

Fertilità

Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia a tutte le donne che desiderano iniziare una gravidanza di consultare un centro di consulenza genetica possibilmente prima di iniziare la terapia, e agli uomini di informarsi sulle possibilità di conservare lo sperma prima di iniziare la terapia.

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

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali stanchezza e capogiri; Reumaflex ha un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più rilevanti sono la soppressione dell'emopoiesi ed i disturbi gastroenterici.

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza sono utilizzati i seguenti titoli:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificate (cisti e polipi compresi).

Molto raro: Sono stati riportati casi singoli di regressione di linfomi dopo l'interruzione del trattamento con metotrexato. In uno studio recente, non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato aumenti l'incidenza dei linfomi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Non comune: pancitopenia.

Molto raro: agranulocitosi, gravi depressioni del midollo osseo. Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: diabete mellito scompensato.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comune: vertigini, confusione, depressione.

Molto raro: compromissione della vista, dolore, astenia muscolare o parestesia agli arti, cambiamenti del gusto (gusto metallico), convulsioni, meningismo, paralisi.

Non nota: leucoencefalopatia

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi visivi.

Molto raro: retinopatia.

Patologie cardiache

Raro: pericardite, effusione pericardica, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari

Raro: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata a eosinofilia. I sintomi che indicano una lesione polmonare potenzialmente grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca e non produttiva, respiro corto e febbre.

Raro: fibrosi polmonari, polmonite da *Pneumocystis carinii*, respiro corto e asma bronchiale, effusione pleurica.

Patologie gastroenteriche

Molto comune: stomatite, dispepsia, nausea, perdita di appetito.

Comune: ulcere orali, diarrea.

Non comune: faringite, enterite, vomito.

Raro: ulcere gastrointestinali.

Molto raro: ematemesi, emorragia, megacolon tossico.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune: transaminasi elevate.

Non comune: cirrosi, fibrosi e steatosi epatica, riduzione della albumina serica.

Raro: epatite acuta.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema, eritema, prurito.

Non comune: fotosensibilizzazione, perdita di capelli, aumento di noduli reumatici, herpes zoster, vasculite, eruzioni erpiformi della pelle, orticaria.

Raro: maggiore pigmentazione, acne, ecchimosi.

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), alterazioni della pigmentazione delle unghie, paronichia acuta, forunculosi, telangiectasia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Patologie renali e urinarie

Non comune: infiammazione e ulcera della vescica urinaria, compromissione renale, disturbi della minzione.

Raro: insufficienza renale, oliguria, anuria, disturbi elettrolitici.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: infiammazione e ulcera della vagina.

Molto raro: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, disturbi mestruali, perdite vaginali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: reazioni allergiche, shock anafilattico, vasculite allergica, febbre, congiuntivite, infezione, sepsi, ritardo di cicatrizzazione delle ferite, ipogammaglobulinemia.

Molto raro: danni locali (formazione di ascessi sterili, lipodistrofia) al sito di iniezione in seguito alla somministrazione intramuscolare o sottocutanea.

La comparsa e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dal dosaggio e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poiché effetti indesiderati gravi possono manifestarsi anche a basso dosaggio, è indispensabile che i pazienti siano monitorati dal medico ad intervalli brevi e regolari.

Quando il metotrexato viene somministrato per via intramuscolare, effetti indesiderati locali (sensazione di bruciore) o lesioni (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo) nel sito di iniezione sono manifestazioni comuni. La somministrazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali regredite nel corso della terapia.

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco - sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi di sovradosaggio

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema emopoietico.

b) Misure di intervento in caso di sovradosaggio

Il folinato di calcio è l'antidoto specifico per neutralizzare gli effetti tossici indesiderati del metotrexato.

Nei casi di sovradosaggio accidentale, una dose di folinato di calcio pari o superiore alla dose tossica di metotrexato deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare entro un'ora, seguita da ulteriori dosi fino ad ottenere livelli di metotrexato nel siero inferiori a 10^{-7} mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massiccio, possono essere necessari idratazione e alcalinizzazione urinaria per prevenire la precipitazione del metotrexato e/o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dato prova di un miglioramento nell'eliminazione del metotrexato. È stata riportata un'efficace eliminazione del metotrexato con un'emodialisi intermittente acuta utilizzando un dializzatore ad alto flusso.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analoghi dell'acido folico

Codice ATC: L01BA01

Medicinale antireumatico per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie croniche e forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile. Agente immunomodulante e anti-infiammatorio per il trattamento della malattia di Crohn.

Meccanismo di azione

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici conosciuti come antimetaboliti. Agisce mediante inibizione competitiva dell'enzima diidrotiofolato re-

duttasi e quindi inibisce la sintesi del DNA. Tuttavia, non è ancora stato chiarito se l'efficacia del metotrexato nella cura di psoriasi, artrite psoriasica, poliartrite cronica e malattia di Crohn, sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in che misura un aumento della concentrazione di adenosina extracellulare indotto da metotrexato nei siti di infiammazione contribuisca ad ottenere questi effetti.

Le linee guida cliniche internazionali indicano l'uso del metotrexato come trattamento di seconda scelta per pazienti affetti da malattia di Crohn che sono intolleranti o non hanno risposto al trattamento di prima linea con agenti immunomodulanti come azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP).

Gli eventi avversi osservati negli studi condotti con metotrexato per la malattia di Crohn a dosi cumulative non hanno mostrato un profilo di sicurezza del metotrexato diverso da quello già noto. Pertanto, con l'uso del metotrexato per il trattamento della malattia di Crohn devono essere adottate cautele simili a quelle previste per le altre indicazioni del metotrexato nelle malattie reumatiche e non reumatiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Somministrato per via orale, il metotrexato è assorbito dal tratto gastrointestinale. In caso di somministrazione di basse dosi (dosaggi tra 7,5 mg/m² e 80 mg/m² di superficie corporea), la biodisponibilità media è di circa 70 %, ma sono possibili numerose variazioni inter- e intra-individuali (25 - 100 %). Le concentrazioni massime nel siero sono raggiunte dopo 1 - 2 ore.

Biotrasformazione

La biodisponibilità di metotrexato somministrato per via sottocutanea, endovenosa e intramuscolare è simile e vicina al 100 %. Eliminazione

Circa il 50 % di metotrexato è legato alle proteine del siero. Dopo essere stato distribuito nei vari tessuti corporei, alte concentrazioni sotto forma di poliglutammidi si trovano soprattutto in fegato, reni e milza in particolare, dove possono rimanere per settimane o mesi. Se somministrato a bassi dosaggi, solo piccole quantità di metotrexato passano nel liquor. L'emivita del prodotto è mediamente di 6 - 7 ore, ma con notevole variabilità (3 - 17 ore). Il tempo di emivita può aumentare fino a 4 volte in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusione pleurica, asciti).

Circa il 10 % della dose di metotrexato somministrato è metabolizzato dal fegato. Il metabolita principale è 7-idrossimetotrexato. L'escrezione avviene principalmente per via renale come metotrexato immutato, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5 - 20 % di metotrexato e l'1 - 5 % di 7-idrossimetotrexato sono eliminati per via biliare. Il circolo enteropatico è intenso. L'eliminazione è notevolmente ritardata in caso di insufficienza renale, mentre non è nota in caso di insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali dimostrano che il metotrexato compromette la fertilità, è embriotossico, fetotossico e teratogeno. Il metotrexato è mutageno *in vivo* e *in vitro*. Poiché non sono stati condotti studi formali di carcinogenesi e gli studi sulla tossicità cronica nei roditori non sono adeguati, il metotrexato è considerato **non classificabile** relativamente alla sua carcinogenicità sugli esseri umani.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Iodossido di sodio per regolazione pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Conservare le siringhe preimpilate nell'astuccio di cartone esterno per tenerle al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore:

Siringhe preimpilate di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago per iniezione fisso. Tappi in gomma clorobutile (tipo I) e aste in polistirene inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa.

Siringhe preimpilate di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago per iniezione separato. Tappi in gomma clorobutile (tipo I) e aste in polistirene inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa.

Confezioni:

Siringhe preimpilate contenenti 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml di soluzione, disponibili in confezioni da 1, 4, 6, 12 e 24 siringhe preimpilate

con ago sottocutaneo fisso e tamponi imbevuti di alcool, e

Siringhe preimpilate contenenti 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml di soluzione, disponibili in confezioni da 1, 4, 6, 12 e 24 siringhe preimpilate con ago sottocutaneo separato e tamponi imbevuti di alcool. Per l'uso intramuscolare ed endovenoso, deve essere usato un ago adatto a queste vie di somministrazione: l'ago incluso nella confezione è adatto esclusivamente all'uso sottocutaneo.

Tutte le confezioni sono disponibili con tacche di graduazione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La manipolazione e lo smaltimento devono avvenire come per altre preparazioni citotossiche in conformità alla normativa locale vigente. Il personale sanitario in stato di gravidanza deve astenersi dal manipolare e/o somministrare Reumaflex.

Il metotrexato non deve venire a contatto con la pelle o le mucose. In caso di contaminazione, l'area colpita deve essere immediatamente sciacquata con abbondante acqua.

Solo monouso.

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

6.7 Istruzioni per l'uso sottocutaneo

I siti di iniezione più appropriati sono:

- parte superiore della coscia,

- addome, esclusa l'area periombelica.

1 Pulire l'area che circonda il sito di iniezione scelto (ad es. con l'uso del tampone imbevuto di alcool).

2 Togliere il cappuccio di protezione in plastica tenendolo diritto.

3 Formare una plica della cute pizzicando delicatamente l'area del sito di iniezione.

4 La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

5 Inserire completamente l'ago nella cute con un angolo di 90 gradi.

6 Spingere lentamente lo stantuffo e iniettare il liquido sottocutaneo. Estrarre la siringa dalla cute mantenendo un'inclinazione dell'ago di 90 gradi.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFASIGMA S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039153022 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso;
039153123 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso;
039153628 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,25 ml con ago sottocutaneo fisso
039153224 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso;
039153679 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,35 ml con ago sottocutaneo fisso
039153325 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso;
039153729 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,45 ml con ago sottocutaneo fisso
039153426 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso.

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29.12.2009

Data dell'ultimo rinnovo: 29.12.2014

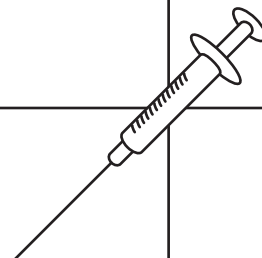
10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €22,79 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €29,46 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €34,14 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,35 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €47,05 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €56,90 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,45 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €59,68 Classe A
50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preimpilate" 4 siringhe preimpilate da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo €69,88 Classe A
Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.

4th International Symposium Intra Articular Treatment Congress

Prague (CZECH REPUBLIC), 05/10/2017 - 07/10/2017



ORAL COMMUNICATIONS – October 6 (14.20-15.00)

COMPARISON OF EFFICIENCY BETWEEN INTRA ARTICULAR CONCENTRATE GROWTH FACTOR AND CONVENTIONAL PHYSICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

H. ÖZKAN

Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, TURKEY

Purpose: In this study, we aimed to evaluate the effect of intra-articular concentrated growth factors which is platelet concentrate products, that we have started to use in recent years and physiotherapy agents (hot pack, TENS, ultrasound) we often use in clinical practice in patients with knee osteoarthritis.

Methods: Ninety two files were scanned for this study. Participants were 85 (65 female, 20 male) aged 41-83 years who were diagnosed with knee osteoarthritis. The patients included in the study were divided into two groups. The first group (35 patients) underwent 10 sessions of conventional physical therapy, the second group (50 patients) underwent 3 sessions of intra-articular concentrate growth factor for 3 weeks. Both groups were given a knee training program. Knee pain and functional status was evaluated by the Visual Analogue Scale and WOMAC before and and six weeks after treatment. Statistical tests were conducted at the 0.05 significance level. **Results:** When the demographic characteristics of the groups were examined, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, weight, BMI and Radiological stages ($p>0.05$). When the pain scores of the patients were evaluated, VAS and WOMAC score before treatment decreased statistically significantly after treatment ($p<0.001$). The decrease in VAS and WOMAC score in the second group was greater than in the first group ($p<0.001$).

Conclusions: There was improvement in pain and function in both groups of patients in knee osteoarthritis. After 6 weeks of control, intra-articular concentrate growth factor therapy was more effective. The limitations of our study are retrospective and patients are monitored for a short time. Complementary medical techniques, which are now popular, have not been adequately studied in the literature. More prospective and controlled studies are needed to evaluate the efficacy of these treatments.

Keywords: Concentrated growth factor, Knee osteoarthritis, Complementary medicine.

TREATMENT OPTION IN MODERATE HIP OSTEOARTHRITIS BY NEEDLE LAVAGE, TRIAMCINOLONE AND HYLAN G-F20

M. REZENDE¹, H. GURGEL¹, G. CAMPOS², M. HISSADOMI¹, R. FRUCCHI¹, T. PASQUALIN¹, A. PAILO¹

¹Department of Orthopaedics and Traumatology, São Paulo, BRAZIL

²Universidade Estadual de Campinas UNICAMP, Campinas, BRAZIL

Purpose: Osteoarthritis (OA) is the leading skeletal cause of years lived in disability. Hip OA (HOA), although less frequent than hand and knee OA, is among the most debilitating OA phenotypes. Treatment options before end stage disease are scarce. Hip lavage followed by viscosupplementation has been described to improve HOA symptoms. Intra-articular triamcinolone has shown to improve pain in OA. To evaluate the effects of adding different doses of hylan G-F20 to hip joint lavage and triamcinolone in moderate HOA.

Methods: Double-blind, prospective randomized clinical trial with 82 patients with grades II and III K&L HOA were randomized to one of four groups: Lavage and triamcinolone (group 0); Lavage, triamcinolone and 2mL of hylan G-F20 (group 1); Lavage, triamcinolone and 4mL of hylan G-F20 (group 2); Lavage, triamcinolone and 6mL of hylan G-F20 (group 3). Visual analogue scale (VAS), WOMAC and Lequesne questionnaires and range of motion (ROM) measures were taken at baseline, one, three, six and 12 months post-operatively.

Results: Groups were similar at baseline ($p>0.05$). All groups improved between baseline and the first month maintaining subjective results through the study period ($p<0.001$). No differences were found between groups in any of the subjective evaluations during the study (VAS, $p=0.733$; WOMAC pain, $p=0.986$; WOMAC

stiffness, WOMAC functional, WOMAC total and Lequesne, $p=0.274$). Extension, internal rotation and abduction results did not change significantly ($p>0.05$). Flexion results improved mostly in groups 2 and 3 up to a year ($p=0.028$). External rotation improved in hylan injected groups since the first postoperative month maintaining the results up to a year (Group 1, $p=0.041$; Group 2, $p=0.007$; group 3, $p=0.511$) whereas group 0 never improved ($p=0.336$). Adduction results improved in all groups since the procedure up to a year but only significantly for groups 0 ($p=0.035$), 2 ($p<0.001$) and 3 ($p=0.031$). Five patients presented chondrolysis. **Conclusions:** Lavage and triamcinolone improve function and pain of patients with moderate HOA. Results can be improved by adding Hylan G-F20.

Keywords: Hip Osteoarthritis, Viscosupplementation, Clinical Trial.

ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF HYALURONIC ACID EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS WITH SYNOVIAL INVOLVEMENT

S. PARISI, M. SCARATI, M. PRIORA, R. BORRELLI, A. LAGANA¹, C.L. PERONI, M.C. DITTO, E. FUSARO

AOU Citta' della Salute e della Scienza di Torino, Turin, ITALY

Purpose: Evaluation of the effectiveness of the different types of joints injections with Ultrasonography (power Doppler) in patients affected by knee osteoarthritis.

Methods: We evaluated a cohort of patients affected by OA of the knee whose diagnosis had been made by using the ACR criteria, grade 2-3 of the Kellgren-Lawrence's classification; then were divided into three groups: Group A (42 patients) treated with HA > 1500 kDa (3 ultrasound guided injections, one week apart), Group B (46 patients) treated with HA 80-1200 kDa (3 ultrasound guided injections, one week apart), Group C (37 patients) treated with Corticosteroids (3 ultrasound guided injections with Triamcinolone acetonide 40 mg, one week apart). All the patients have been monitored for 6 months; in this time, we evaluated the measurement of subjective pain using the 10 cm-visual analogue scale/VAS, pain, stiffness, and functionality by using the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index-WOMAC, US with an evaluation of both the synovial Gray Scale and the PWD signal (the OMERACT scale was used).

Results: 125 patients affected by gonarthrosis have been evaluated (women: 76.3%) whose average age was 69.3 years old (± 4.1). All the evaluated subjects showed a pain relief 6 months after the treatment (GrA: 46.5% - GrB: 52.8% - GrC: 41.3% $p=0.005$). WOMAC turned out to be statistically significantly better than its basal level in all the considered groups [57.0% (95% CI: 54.6 to 60.8) to 71.6 (95% CI: 68.3 to 75.1 - $p=0.001$), yet there are no differences between such groups (Kruskal-Wallis p -value 0.856). The WOMAC total score improvement was higher in patients with a Kellgren-Lawrence's grade 2 (p -value = 0.026). PWD signal got better in group B ($p=0.001$) and C ($p=0.011$) 3 months after the treatment. Furthermore, in group B the PWD signal proved to be statistically significantly decreased after 6 months as well ($p=0.035$).

Conclusions: This study shows the effectiveness of the Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid in the treatment of gonarthrosis with synovial involvement. The effect of decrease of Metalloproteinases MMP-2 and -9 demonstrated by this HA could partially explain its peculiar effectiveness in such kind of patients.

Keywords: Osteoarthritis, Hyaluronic Acid, Ultrasonography.

THE RESPONSE RATE TO VISCOSUPPLEMENTATION IS DEPENDING ON THE CHOICE OF THE PATIENT REPORTED OUTCOMES (PROS) IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

T. CONROZIER¹, R. RAMAN²

¹Hopital Nord Franche Comté, Belfort, FRANCE

²Hull and East Yorkshire NHS Trust Castle Hill Hospital, Cottingham, UNITED KINGDOM

Purpose: Meta-analyses on viscosupplementation in knee osteoarthritis (OA) remain controversial whereas most of patients are satisfied with treatment. We think that patients' opinion is the most relevant mean for assessing effectiveness. Patient-reported-outcome (PROs) are being developed for more relevant assessment of pain. The patient acceptable symptom state (PASS) is a relevant cut-off, which allows classifying patients as being in "an acceptable state" or not. The objective of the study was to assess, in daily practice conditions, the percentage of patients with knee OA, who reached the PASS threshold (PASS +), 6 months after knee viscosupplementation.

Methods: Data of 53 consecutive knee OA patients treated with viscosupplementation and followed using a standardized procedure, were analyzed at time of injection then 6 months later. The PROs were WOMAC pain and function, patient's global assessment of pain (PGAP), patient's self-assessment of satisfaction, PASS for WOMAC pain and PGAP.

Results: At baseline WOMAC pain and PGAP (range 0-10) were 4.6 (1.1) and 6.0 (1.1). At month 6 were 1.9 (1.2) and 3.1 (5) ($P<0.0001$). At 6 months, 83% of the patients were 'PASS + pain', 100% 'PASS + function', 79% 'PASS + PGAP' and 73.6% experienced a $> 50\%$ decrease in WOMAC pain.

Satisfaction was more strongly related to PASS + PGAP than to PASS + pain and than to WOMAC decrease.

Conclusions: In daily practice, the overall percentage of responders was 80% but varied according to PROs. PASS was better related to patients perception of pain and satisfaction than the decrease of WOMAC score.

Keywords: Viscosupplementation, hyaluronic acid, knee.

ORAL COMMUNICATIONS – October 7 (14.10-15.40)

RECOMBINANT HUMAN PROTEOGLYCAN-4 (RHPRG4) INHIBITS MONOSODIUM URATE (MSU) CRYSTAL PHAGOCYTOSIS BY HUMAN MACROPHAGES AND RESULTANT INFLAMMATORY RESPONSE

G. JAY¹, M. QADRI², T.A. SCHMIDT³, K.A. ELSAID⁴, W. WONG¹

¹Department of Emergency Medicine, Warren Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, USA

²Department of Pharmaceutical Sciences, MCPHS University, Boston, USA

³Faculty of Kinesiology and Schulich School of Engineering, University of Calgary, Calgary, CANADA

⁴Department of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Chapman University, Irvine, USA

Purpose: Gout affects 4% of the US population and is an inflammatory arthritis caused by phagocytosis of monosodium urate (MSU) crystals in synovial joints by resident macrophages, mediated by toll-like receptor (TLR2), resulting in release of pro-inflammatory cytokines. Proteoglycan-4 (PRG4) is a mucinous glycoprotein secreted by synovial fibroblasts that inhibits agonist-induced TLR2 activation.

Methods: (1) Human THP-1 macrophages 400,000 cells/well were treated with MSU crystals (Invivogen) (100mcg/mL) in the absence or presence of rhPRG4 (200mcg/mL; Lubris) for 6 hrs at 37°C and quantitated by side-scatter flow cytometry. Macrophages that phagocytosed MSU in the absence or presence of rhPRG4 (25, 50, 100, 200mcg/mL) for 24 hrs at 37°C underwent RNA extraction followed by qRT-PCR using primers for human IL-1beta and IL-8. Levels of IL-1beta and IL-8 in cell culture media were determined by ELISA (R&D Systems). (2) Male Lewis rats (N=28; 10 weeks old) (Charles River) were randomly assigned to either PBS or rhPRG4 treated groups. All animals received an intra-articular injection of pyrogen-free MSU suspension (50mL; 5 mg/mL). At 1 hour following MSU injection, animals received PBS (50mL) or rhPRG4 (50mL; 1 mg/mL). At 6 and 24 hours post-MSU injection the differential weight bearing (DWB) and paw withdrawal thresholds (PWT) of the hind right limb were measured.

Results: (1) Flow cytometry scatter plots of MSU phagocytosis in the absence or presence of rhPRG4 show that rhPRG4 inhibited MSU phagocytosis ($p<0.05$). Induction of IL-1beta and IL-8 gene expression by MSU phagocytosis was inhibited by rhPRG4 ($p<0.05$) which also lowered IL-1beta and IL-8 protein concentrations at rhPRG4 concentrations of 100 and 200mcg/ml ($p<0.05$). (2) In the PBS-treated group, DWB and PWT at 6 hours was significantly lower than DWB and PWT at baseline prior to MSU injection ($p<0.001$). Additionally, both DWB and PWT in the PBS-treated group was significantly lower than DWB and PWT in the rhPRG4-treated group at 6 hours ($p<0.001$). There was no significant difference in DWB or PWT between PBS and rhPRG4 treatments at 24 hours.

Conclusions: rhPRG4 inhibits MSU phagocytosis and the inflammatory response by human macrophages. Mechanical allodynia is prevented by injection of rhPRG4 and maybe a useful biologic in acute gout.

Keywords: Gout, PRG4, Lubricin.

MULTICENTER OPEN-LABEL TRIAL ASSESSING SAFETY AND EFFICACY OF A SINGLE INJECTION OF MANNITOL-MODIFIED CROSSLINKED HYALURONIC ACID IN TRAPEZIOMETACARPAL OSTEOARTHRITIS

T. CONROZIER¹, H. LELLOUCHE², J. PORTERIE³, S. MELLAC-DUCAMP⁴, C. RIZZO⁵, B. MAILLET⁶

¹Hopital Nord Franche Comté, Belfort, FRANCE

²Institut Nolle, Paris, FRANCE

³Cabinet de rhumatologie, Auch, FRANCE

⁴Centre hospitalier de Nevers, Nevers, FRANCE

⁵Clinique du Parc, Lyon, FRANCE

⁶Clinique saint Odilon, Moulins, FRANCE

Purpose: To assess safety and efficacy of a single intra-articular injection of a new mannitol-modified hyaluronic acid (HA) viscosupplement, in patients suffering from trapezio-metacarpal (TMC) osteoarthritis (OA).

Methods: Patients with symptomatic TMC OA were included in a 3 month prospective multicentre open-label trial. To be included in the study patients must have symptomatic TMC OA, not adequately relieved by analgesics/NSAIDs therapy and/or by the use of a thumb orthosis. Before treatment all patients must have had plain radiographs with the Kapandji incidences, for the Dell grade (0-4) assessment. Primary endpoints were the variation between injection (D0) and day 90 (D90) of the thumb pain on 11 point-Likert scale (0-10) and the patient's self-assessment of efficacy (0-3). Treatment consisted in a single injection of 0.6 to 1 ml of HANOX-M-XL (HAppymini®, LABRHA SAS, France), a viscosupplement made of a cross-linked HA (HA concentration: 1.55 mg/ml) of high molecular weight, from biofermentative origin, combined with mannitol (35 mg/ml). All injections were performed under fluoroscopic guidance. All statistical tests were carried out two tailed at the 5% level of significance.

Results: 106 patients, mean age (SD) 60. (10.1), were recruited. Dell grade was 1 in 22 cases, 2 in 37 patients, 3 in 41 and 4 in 4 subjects (2 missing data). At baseline the mean (SD) pain was 6.5 (1.6). It was not significantly different according the Dell grade. Between D0 and D90, pain decreased significantly from 6.5 to 3.6 ($p < 0.0001$). Pain decrease was similar in patients with Dell 3/4 (-3.9 pts) than in those with Dell 1/2 (-3.2 pts) ($p > 0.5$). There was no safety issue. All AEs (11) were related to local pain during or following HA administration and resolved without sequel within 1 to 7 days.

Conclusions: This study suggests that a single course of HANOX-M-XL injection is effective in relieving pain in patients with TMC OA, without safety concern. Interestingly patients with the more advanced stages of OA seemed to benefit from the treatment as those with less advanced OA.

Keywords: Viscosupplementation, Trapeziometacarpal, Thumb.

HAEMATOPOIETIC FRESH STEM CELLS CD34 POSITIVE AND THE ANKLE JOINT CARTILAGE TREATMENT

M. KROCHMALSKI

Medical Magnus Clinic, Lodz, POLAND

Purpose: Hematopoietic stem cells (HSCs) CD34 positive have been shown to differentiate into cell of different tissues. Due to the plasticity behavior of the stem cells there were used for the after injury arthritis treatment and small cartilage injury (chondromalatio, osteochondrosis dissecans). Cartilage damage and joint arthritis finally leads to disturbances of good quality of life and restricted range of motion finally leads to joint prosthesis. The aim of the study was the usefulness of the patient own fresh stem cells CD34+ in the joint and cartilage damage treatment to avoid arthroplasty or arthrodesis.

Methods: The cells were collected by apheresis, according to the protocol MNC2. The collected cells were administered to the patients by single injection sometimes preceded by arthroscopic surgery. In the period from 2009 to 2016 we have treated out of nearly 650 patients, more than 50 patients with different ankle joint problems. The joint was tested with x-ray and/or MRI examinations. The cells obtained by apheresis were not subjected to any medical manipulations. They were introduced to the patients before 6 hours after apheresis. Assessment was subjected to the treatment of degenerative changes in the ankle joint using AO-FAS scale, X-ray and MRI examination.

Results: The preliminary results were so encouraging that the CD34 + cells began to be used in degenerative hip, knee joint and in sport traumatology and overuse injury. Patients have achieved a significant increase ROM, out of pain or less pain. Small cartilage damage has healed.

Conclusions: The stem cells CD34+ are good and safe for the arthritis and cartilage repair treatment, to become the alternative treatment for prosthesis surgery. There is a big difference between the clinical condition of the patient's joint and his or her MR or x-ray image. It is a one-time procedure.

Keywords: Fresh hematopoietic stem cells CD34+, Ankle Joint, Cartilage.

HYALURONIC ACID (MW 1.500-2.000 kDa) IN SYMPTOMATIC HIP OA - 8 YEARS FOLLOW UP

U. MASSAFRA¹, G. Gigliucci¹, S. Tormenta², A. Migliore¹

¹UOS of Rheumatology, San Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome, ITALY

²Department of Radiology, San Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome, ITALY

Purpose: Hip osteoarthritis (OA) causes pain and can interfere with patient's routine daily activities. Intra-articular injection of Hyaluronic acid represents a therapeutic opportunity in patients with hip OA and it can modify the natural evolution of the disease. The aim of the study is to report efficacy data at 8 years of high molecular weight hyaluronic acid (HA) therapy (PM 1.5-2.0 kDa, 60 mg / 4ml) in patients with Symptomatic hip OA through the ANTIAGE registry data.

Methods: 1072 patients of both gender (mean age 62 years) with symptomatic hip OA based on ACR criteria (ACR 2000) were treated by intra-articular injections, repeated over time, for a follow-up period of eight years. Patients were intra-articularly injected every six months and if the patient's symptoms required injection, it could be done every three months. VAS pain (0-100 mm Visual Scale), Lequesne Index, Global patient assessment (GPA), Global medical assessment (GMA) and NSAIDs consumption in the previous month (days/month) were evaluated at baseline and during follow-up period (performed quarterly for 8 years).

Results: Patients were divided into six age groups: under 40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80 and over 80 years. The statistical analysis of the five indexes compared to the baseline showed a statistically significant reduction from the first observation to the third month and extended at all times investigated, in the absence of documented systemic or local side effects. The best reduction of VAS pain at 6 months was reported in the population under 40 years (46.3% of reduction). About Lequesne index the 60-70 years group showed a major reduction of 49.7% at 96 months, but the 50-60 years group had the best numerical value. NSAIDs consumption in patients over 80 and 70-80 years was higher than in other groups and patients in 70-80 years group showed a 52.1% reduction in consumption. The highest values of PGA were present in the over 80 years category followed by 70-80 years group, while the lowest value was reported in under 40 years category but during the follow up the faster and progressive reduction in values was found in patients over 70 years. MGA had higher baseline values with progressive increase of age categories and it showed a significant, stable and parallel reduction trend over time in all other bands.

Conclusions: Treatment appears effective in all age-categories of patients, confirming 8-years efficacy and safety of intra-articular treatment with high molecular weight HA at the dose of 60mg / 4ml, although the treatment seems to be a more effective trend in age group between 50 and 70 years.

Keywords: Hyaluronic Acid (MW 1,500-2,000 kDa), Hip Osteoarthritis, Intra-articular Treatment.

SURGICAL MANAGEMENT OF TMJ INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID DISEASES

J. LEVOROVA, V. Machon, R. Foltan

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery; General Faculty Hospital and 1st Medicine Faculty, Charles University, Prague, CZECH REPUBLIC

Temporomandibular joint (TMJ) involvement in patients with rheumatoid diseases is hardly rare condition. Local surgical treatment consists of arthrocentesis, arthroscopy, open arthroplasty and total joint replacement. The authors present treatment options overview, advantages and disadvantages, timing of surgery and share their experiences.

Keywords: Temporomandibular joint, TMJ arthrocentesis, TMJ arthroscopy

YTTRIUM-90 RADIOSYNOVECTOMY IN CAMPTODACTYLY-ARTHROPATHY-COXA VARA-PERICARDITIS SYNDROME

S. AL-MAYOUF¹, N. AlMutairi¹, K. Alismail²

¹King Faisal Specialist Hospital&Research Center, Pediatric Rheumatology, Riyadh, SAUDI ARABIA

²King Faisal Specialist Hospital&Research Center, Musculoskeletal Radiology, Riyadh, SAUDI ARABIA

Purpose: Camptodactyly-arthropathy-coxa-vara-pericarditis (CACP) syndrome is an autosomal recessive disorder caused by mutations in PRG4 gene that encodes for proteoglycan 4, the main lubricant for joints and tendon surfaces. It is non-inflammatory arthropathy, characterized by joint effusions and synovial hypertrophy. So far, there is no effective treatment for this disorder. This study conducted to evaluate the effectiveness of yttrium-90 radiosynovectomy in arthropathy of patients with CACP syndrome

Methods: Consecutive patients with CACP syndrome prospectively evaluated at the enrollment and 3 months after the right knee injection with yttrium-90. The outcome variables were patient/ parent and physician's global assessment assessed by a 3-point scale, right knee swelling on a 3-point scale, in addition to Magnetic Resonance Imaging (MRI) assessment of the right knee for bone, cartilage, fluid, synovial hypertrophy and soft tissue changes.

Results: Six (3 boys, 3 girls) patients with mean age of 12 years and mean follow-up duration of 8.5 years completed a single right knee intra-articular yttrium-90 injection with 5 mCi. The procedure was well tolerated without adverse events apart from mild and transient joint pain in 2 patients. There was a minimal ra-

dioisotope leakage to soft tissue in 2 patients. During the 3 months follow-up interval, there was no improvement in the outcome variables. Patients and parents did not notice favorable therapeutic effects and global physician assessment was unsatisfactory. No difference in knee joint swelling. Furthermore, MRI findings were unchanged. However, there was minimal increase in synovial fluid post injection

Conclusions: Yttrium-90 radiosynovectomy seems to be safe and well-tolerated procedure but, with the given dose and interval time it didn't show a beneficial therapeutic effect in arthropathy of CACP syndrome. The possibility of repeated injections might increase the efficacy.

Keywords: CACP syndrome, Arthropathy, Yttrium-90 Injection.

JOINT PAIN THERAPY: AN ALGORITHM OF USE

A. PICCINATO, R. Fava

PO NORD S. Maria Goretti, LATINA, ITALY

Purpose: Joint therapy takes its fundamental knowledges from the needs of relieve pain in the patients, young or less young, which they have a chondral damage that goes from a simple inflammatory chondrite to complete degeneration and then overt arthrosis. In many cases, although present an indication for surgery the patient prefers groped a bloodless symptomatic therapy. There are many chances of possible treatments infiltrative, we explain the rationale of using three different products: High molecular weight hyaluronic acid and hybrids, polyacrylamide hydrogel and PRP.

Methods: The case studies of over 1000 patients treated at the clinic of regenerative medicine we directed the hospital Santa Maria Goretti of Latin in three years of activity with FU average of 12 months and maximum of 36 months. The choice of treatment always begins with the patient's clinical diagnosis and staging by imaging the degree of chondromalacia or osteoarthritis. The hyaluronic acid high molecular weight is used in patients with a radiographic stage osteoarthritis of grade I-II. PRP in patients aged less than or equal to 50 years with a staging MRI with a grade I-II Outerbridge. In patients with a radiographic osteoarthritis III grade IV or with a failure of therapy with hyaluronic acid it is proposed in polyacrylamide gel (Noltrex).

Results: Over the years, we have also developed a philosophy that provides the violation of the joint for the least number of times possible preferring the mono-administration and the preparation of the environment to the various articular therapy with excellent results that will be described in detail in the presentation.

Conclusions: Conclusion in the different devices are chosen according to the type of patients (age, staging chondropathy) to use the product that represents the best choice for that patient using systemic drugs that prolong the effect of the infiltrative therapy itself.

Keywords: PRP, Hyaluronic Acid, Polyacrylamide Gel.

INJECTION OF STEM CELL, HYALURONIC ACID AND PROLOTHERAPY IN DOG AND BOVINE JOINTS. EXPERIENCE OF A VETERINARY CLINIC

P. BONI

Veterinarian, Private Practice, Cannara (PG), ITALY

Case Series concerning animals treated with stem cells injection: three bovines with gastrocnemius injury and one mongrel dog with left hip osteoarthritis. Five to ten g of subcutaneous adipose tissue were collected and processed within 6 hours after collection. Tissue sample was finely minced, digested with type I collagenase and centrifuged, stromal vascular cell fraction (SVF) was seeded and incubated at 37 °C in 5% CO₂. Forty-eight hours after seeding, MSC were selected by virtue of their ability to adhere to plastic. When transplantation was planned, a cell aliquot was rapidly thawed and expanded in culture to increase the number of cells. A number of cells ranging from 5 to 20 million were used based on the severity of the lesion. A Chianina calf, suffering from spastic paresis, has undergone tibial nerve resection. In such cases a postoperative rest would be necessary; this is why a mere leap caused the rupture of gastrocnemius muscle, which, meanwhile, had become fibrotic because of spastic paresis. We opted for 3 homologous stem cells injections. An eight-year-old Holstein Frisona cow suffered from gastrocnemius injury, caused by a fall during the parturition at the end of November 2016. When we examined the animal we could diagnose lameness and swelling of the paw. The animal was treated with only 2 stem cell injections, and the tumefaction disappeared only after fourteen days. An eleven-year-old mongrel dog, suffered from hip osteoarthritis. In May 2017 the first and only injection was carried out. A three-day-old Chianina calf, got an injury in its paw. The first injection was carried out after twenty days, and it was repeated after thirty and sixty days.

HYALURONIC ACID/SORBITOL COMPLEX PRESERVES HUMAN OSTEOARTHRITIC CHONDROCYTES METABOLISM

Q. SHI, H. Benabdoun, H. Fahmi, J. C. Fernandes, M. Benderdour

Orthopaedics Research Laboratory, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and Department of Surgery, Université de Montréal, Montréal, CANADA

Purpose: Our study was designed to elucidate the precise molecular mechanisms by which sorbitol-modified hyaluronic acid (HA/sorbitol) exerts beneficial effects in osteoarthritis (OA).

Methods: Human OA chondrocytes were treated with increasing doses of HA/sorbitol $\pm$ anti-CD44 antibody or with sorbitol alone and thereafter with or without interleukin-1 β (IL-1) or hydrogen peroxide (H₂O₂). Signal transduction pathways and parameters related to oxidative stress, apoptosis, inflammation, and catabolism were investigated. To study Synovial VA internalization, cells were incubated with fluorescein labeled HA for 16 h and analysed by fluorescence microscopy.

Results: HA/sorbitol prevented IL-1 -induced oxidative stress, as measured by reactive oxygen species, p47-NADPH oxidase phosphorylation, 4-hydroxynonenal (HNE) production and HNE-metabolizing glutathione-S-transferase A4-4 expression. Moreover, HA/sorbitol stifled IL-1 -induced metalloproteinase-13, nitric oxide (NO) and prostaglandin E₂ release as well as inducible NO synthase expression. Study of the apoptosis process revealed that this gel significantly attenuated cell death, caspase-3 activation and DNA fragmentation elicited by exposure to a cytotoxic H₂O₂ dose. Examination of signaling pathway components disclosed that HA/sorbitol prevented IL-1 -induced p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B activation, but not that of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2. Interestingly, the antioxidant as well as the anti-inflammatory and anti-catabolic effects of HA/sorbitol were attributed to sorbitol and HA, respectively. The incubation of chondrocytes with fluorescein-labeled synovial VA reveals that HA is located predominantly at the cellular membrane.

Conclusions: Altogether, our findings support a beneficial effect of HA/sorbitol in OA through the restoration of redox status and reduction of apoptosis, inflammation and catabolism involved in cartilage damage.

Keywords: Chondrocytes, Osteoarthritis, Hyaluronic acid/sorbitol, Oxidative Stress, Apoptosis, Inflammation.

Donegal HA 2.0
40 mg/2 ml

Acido ialuronico sale sodico 2,0%

L'evoluzione dell'acido ialuronico



Ripristino dell'**elasticità**¹

Miglioramento della **mobilità**¹

Attenuazione del **dolore**¹

Dispositivo medico **CE**

1. Donegal HA 2.0. Scheda Tecnica

Cod. 0500003381

Chiesi

People and ideas for innovation in healthcare

NEW



FACILITÀ DI UTILIZZO ⁽¹⁾



ERGONOMICO ⁽¹⁾



**VISUALIZZAZIONE
DELLA PROGRESSIONE
DELLA DOSE ⁽¹⁾**



ORENCIA® (abatacept)
CLICKJECT®
PENNA PRERIEMPITA



1. Schiff et al. 2015. Usability and Acceptability of the Abatacept Pre-Filled Autoinjector for the Subcutaneous Treatment of Rheumatoid Arthritis. Adv Ther. 2016 Jan 30
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62(9):2569-81

Depositato presso AIFA in data 08/04/2016 - 427ITPR04088
Materiale distribuito unitamente al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto,
contenente le informazioni su classe, prezzo e regime di fornitura



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 125 mg soluzione iniettabile in penna preimpuntata.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preimpuntata contiene 125 mg di abatacept in 1 mL.

Abatacept è una proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione) in penna preimpuntata (ClickJect).

La soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido con un pH da 6,8 a 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Artrite reumatoide.

ORENCIA, in associazione con metotrexato, è indicato per: • il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotrexato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa. • il trattamento della malattia molto attiva e progressiva in pazienti adulti con artrite reumatoide non precedentemente trattati con metotrexato. Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzionalità fisica durante il trattamento in associazione con abatacept e metotrexato. **Artrite psoriasica.** ORENCIA, da solo o in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con DMARD incluso metotrexato, e per i quali non è richiesta una terapia sistemica aggiuntiva per le lesioni cutanee psoriasiche. **4.2**

Posologia e modo di somministrazione.

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide. Se non è presente una risposta ad abatacept entro 6 mesi dall'inizio del trattamento, deve essere riconsiderata la continuazione del trattamento (vedere paragrafo 5.1). **Posologia. Artrite reumatoide. Adulti.** ORENCIA per via sottocutanea (SC) può essere iniziato con o senza una dose di carico endovenosa (EV). ORENCIA SC deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg per iniezione sottocutanea indipendentemente dal peso (vedere paragrafo 5.1). Se la singola infusione EV viene somministrata per iniziare il trattamento (dose di carico EV prima della somministrazione SC), la prima somministrazione di abatacept 125 mg SC deve avvenire entro un giorno dall'infusione EV, seguita da iniezioni di abatacept 125 mg SC settimanali (per la posologia della dose di carico endovenosa, fare riferimento al paragrafo 4.2 di ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione). Ai pazienti che passano dalla terapia per via endovenosa con ORENCIA alla somministrazione sottocutanea, la prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata al posto della successiva dose per via endovenosa programmata. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando usato in associazione con altri DMARDs, corticosteroidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), o analgesici. **Artrite psoriasica. Adulti.** ORENCIA deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg per iniezione sottocutanea senza la necessità di una dose di carico endovenosa (EV). Ai pazienti che passano dalla terapia per via endovenosa con ORENCIA alla somministrazione sottocutanea, la prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata al posto della successiva dose per via endovenosa programmata. **Dose dimenticata.** Se un paziente dimentica una iniezione di ORENCIA entro tre giorni dalla data pianificata, lui/lei deve essere istruito/a a somministrare immediatamente la dose mancata e a continuare con lo schema posologico settimanale originale. Se la dose è stata dimenticata da più di tre giorni, il paziente deve essere istruito su quando somministrare la prossima dose in base al giudizio medico (condizione del paziente, stato di attività della malattia, ecc.). **Pazienti anziani.** Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4). **Compromissione renale ed epatica.** ORENCIA non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere data alcuna raccomandazione sulla dose. **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia della somministrazione sottocutanea di ORENCIA nei bambini di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione endovenosa di ORENCIA è stata studiata nei bambini. I dati al momento disponibili sono riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. **Modo di somministrazione.** Uso sottocutaneo. ORENCIA va usato sotto la guida di un professionista sanitario. Dopo opportuno addestramento sulla tecnica di iniezione sottocutanea, un paziente può autoiniettarsi ORENCIA se un medico/professionista sanitario determina che ciò sia appropriato. Il contenuto totale (1 mL) della penna preimpuntata deve essere somministrato solo come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione devono essere ruotati e le iniezioni non devono essere mai effettuate in aree in cui la pelle è dolente, escoriata, rossa o indurita. Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione di ORENCIA in penna preimpuntata ClickJect sono riportate nel foglio illustrativo e nelle "Importanti istruzioni per l'uso". Per le istruzioni sulla preparazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezioni severe ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Associazione con inibitori del TNF. Ci sono esperienze limitate riguardo l'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). In studi clinici controllati con placebo, rispetto ai pazienti trattati con inibitori del TNF e placebo, i pazienti che ricevevano abatacept in associazione con inibitori del TNF presentavano un incremento delle infezioni totali e delle infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5). L'uso di abatacept non è raccomandato in associazione con inibitori del TNF. Nel passaggio dalla terapia con inibitori del TNF alla terapia con ORENCIA, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di infezione (vedere paragrafo 5.1, Studio VII). **Reazioni allergiche.** Reazioni allergiche sono state riportate non frequentemente a seguito della somministrazione di abatacept in studi clinici dove non veniva richiesto che i pazienti fossero pretrattati per prevenire reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.8). Anafilassi o reazioni anafilattoidi possono verificarsi dopo la prima infusione e possono essere pericolose per la vita. Nel periodo successivo alla commercializzazione è stato riportato un caso di anafilassi fatale dopo la prima infusione di ORENCIA. Se si verifica una reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con ORENCIA per via endovenosa o sottocutanea deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata, e l'uso di ORENCIA deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.8). **Effetti sul sistema im-**

munatorio. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso ORENCIA, possono interferire con i meccanismi di difesa dell'organismo ospite contro le infezioni e le neoplasie ed influenzare le risposte alle vaccinazioni. La co-somministrazione di ORENCIA con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.5). **Infezioni.** Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Molte delle infezioni gravi si sono verificate in pazienti in concomitante trattamento immunosoppressivo che, in aggiunta alla malattia di base, ha potuto ulteriormente predisporli alle infezioni. Il trattamento con ORENCIA non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive fino a quando le infezioni non sono sotto controllo. I medici devono prestare attenzione quando valutano l'uso di ORENCIA in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con ORENCIA devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave la somministrazione di ORENCIA deve essere interrotta. Negli studi registri controllati con placebo non è stato osservato aumento della tubercolosi; tuttavia, tutti i pazienti ORENCIA sono stati sottoposti a screening per la tubercolosi. La sicurezza di ORENCIA in individui con tubercolosi latente non è nota. Sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con ORENCIA. Le linee guida mediche disponibili devono anche essere prese in considerazione. Le terapie anti-reumatiche sono state associate con la riattivazione dell'epatite B. Pertanto, lo screening per l'epatite virale deve essere fatto prima di iniziare il trattamento con ORENCIA in accordo con le linee guida pubblicate. La terapia con immunosoppressori, come ORENCIA, può essere associata a leucoencefalopatia multifocale progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-PML). Se, durante la terapia con ORENCIA, si verificano sintomi neurologici indicativi di PML, il trattamento con ORENCIA deve essere interrotto e devono essere adottate misure diagnostiche appropriate. **Neoplasie.** In studi clinici controllati con placebo le frequenze di insorgenza di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,2% e dello 0,9% (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con neoplasie note non erano stati inclusi in questi studi clinici. In studi di cancerogenicità nei topi è stato riportato un aumento di linfomi e tumori mammari. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota (vedere paragrafo 5.3). Il ruolo potenziale di abatacept nello sviluppo di neoplasie, incluso il linfoma, nell'uomo non è noto. Sono stati riportati casi di tumore cutaneo non-melanoma in pazienti in trattamento con ORENCIA (vedere paragrafo 4.8). Un esame periodico della cute è raccomandato per tutti i pazienti, in particolare per quelli con fattori di rischio per tumore cutaneo. **Vaccinazioni.** I pazienti in trattamento con ORENCIA possono ricevere vaccinazioni concomitanti, ad eccezione dei vaccini vivi. I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso abatacept, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni (vedere paragrafo 4.5). **Pazienti anziani.** Un totale di 404 pazienti di età pari o superiore a 65 anni, inclusi 67 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept per via endovenosa in studi clinici controllati con placebo. Un totale di 270 pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, inclusi 46 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept per via sottocutanea in studi clinici controllati. Le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie sono state, rispetto al placebo, maggiori tra i pazienti trattati con abatacept per via endovenosa di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni. Analogamente, le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie sono state maggiori tra i pazienti trattati con abatacept per via sottocutanea di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore ai 65 anni. Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni e neoplasie negli anziani in generale, deve essere usata cautela nel trattamento degli anziani (vedere paragrafo 4.8). **Reazioni autoimmuni.** Teoricamente il trattamento con abatacept potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni in adulti, come per esempio il peggioramento della sclerosi multipla. In studi clinici controllati con placebo, il trattamento con abatacept non ha portato ad un aumento della formazione di autoanticorpi, come anticorpi antinucleo e anticorpi anti dsDNA, se confrontato al trattamento con placebo (vedere paragrafi 4.8 e 5.3). **Pazienti in dieta controllata per il sodio.** Questo medicinale contiene 0,014 mmol di sodio (0,322 mg) per penna preimpuntata, ovvero è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

Associazione con inibitori del TNF. Vi è esperienza limitata sull'uso di abatacept in associazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). Mentre l'uso di inibitori del TNF non influenzava la clearance di abatacept, in studi clinici controllati con placebo, i pazienti che ricevevano un trattamento concomitante con abatacept e gli inibitori del TNF presentavano più infezioni ed infezioni gravi rispetto ai pazienti trattati solo con inibitori del TNF. Pertanto, il trattamento concomitante di ORENCIA con un inibitore del TNF non è raccomandato. **Associazione con altri medicinali.** Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno rilevato alcun effetto di metotrexato, FANS e corticosteroidi sulla clearance di abatacept (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati identificati problemi di sicurezza maggiori con l'uso di abatacept in associazione con sulfasalazina, idrossiclorochina, o leflunomide. **Associazione con altri medicinali che agiscono sul sistema immunitario e con le vaccinazioni.** La co-somministrazione di ORENCIA con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di abatacept sul sistema immunitario. Non ci sono evidenze sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia di ORENCIA in associazione con anakinra e rituximab (vedere paragrafo 4.4). **Vaccinazioni.** I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da soggetti che ricevono vaccini vivi a pazienti che ricevono ORENCIA. I medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso ORENCIA, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Studi esplorativi per valutare l'effetto di abatacept sulla risposta anticorpale alla vaccinazione in volontari sani nonché sulla risposta anticorpale alle vaccinazioni anti-influenza e anti-pneumococcica in pazienti con artrite reumatoide hanno suggerito che abatacept può attenuare l'efficacia della risposta immune ma non ha inibito significativamente la capacità di sviluppare una risposta immune clinicamente significativa o positiva. Abatacept è stato valutato in uno studio

in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino pneumococcico 23-valente. Dopo la vaccinazione anti-pneumococcica, 62 dei 112 pazienti trattati con abatacept sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 2 volte nei titoli anticorpali al vaccino pneumococcico polisaccaridico. Abatacept è stato valutato anche in uno studio in aperto in pazienti affetti da artrite reumatoide ai quali è stato somministrato il vaccino trivalente per il virus dell'influenza stagionale. Dopo la vaccinazione anti-influenzale, 73 dei 119 pazienti in trattamento con abatacept privi di livelli di anticorpi protettivi al basale sono stati in grado di sviluppare una risposta immune adeguata con un incremento di almeno 4 volte nei titoli anticorpali al vaccino antinfluenzale trivalente. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Gravidanza e donne in età fertile. Non ci sono dati sufficienti sull'uso di abatacept nelle donne in gravidanza. In studi pre-clinici sullo sviluppo embrio-fetale non sono stati osservati effetti indesiderati a dosi fino a 29 volte maggiori rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. In uno studio sui ratti sullo sviluppo pre- e post-natale sono state osservate limitate modifiche della funzione immunitaria ad una dose 11 volte maggiore rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC (vedere paragrafo 5.3). ORENCIA non deve essere usato nelle donne in gravidanza se non strettamente necessario. Donne potenzialmente in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept. Abatacept può attraversare la placenta nel siero di neonati nati da donne trattate con abatacept durante la gravidanza. Di conseguenza, tali neonati possono essere ad aumentato rischio di infezione. La sicurezza di somministrare vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è nota. La somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti ad abatacept *in utero* non è raccomandata per le 14 settimane successive all'ultima esposizione della madre ad abatacept durante la gravidanza. **Allattamento.** È stato dimostrato che abatacept è presente nel latte del ratto. Non è noto se abatacept viene

escreto nel latte umano. Le donne devono interrompere l'allattamento con latte materno durante il trattamento con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept. **Fertilità.** Non sono stati condotti studi specifici sul potenziale effetto di abatacept sulla fertilità umana. Nei ratti, abatacept non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** In base al suo meccanismo di azione, ci si aspetta che abatacept non abbia effetti, o abbia effetti trascurabili, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, capogiro e acuità visiva ridotta sono state riportate come reazioni avverse comuni e non comuni, rispettivamente, in pazienti trattati con ORENCIA, pertanto se un paziente presenta tali sintomi, la guida di veicoli e l'uso di macchinari devono essere evitati. **4.8 Effetti indesiderati.** Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide. Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite reumatoide attiva in studi clinici controllati con placebo (2.653 pazienti con abatacept, 1.485 con placebo). Negli studi clinici controllati con placebo condotti con abatacept, sono state riportate reazioni avverse (ARs) nel 49,4% dei pazienti trattati con abatacept e nel 45,8% dei pazienti trattati con placebo. Le reazioni avverse riportate più frequentemente ($\geq 5\%$) tra i pazienti trattati con abatacept sono state il mal di testa, la nausea e le infezioni delle vie respiratorie superiori (inclusa sinusite). La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di ARs è stata del 3,0% per i pazienti trattati con abatacept e del 2,0% per i pazienti trattati con placebo. **Tabella delle reazioni avverse.** Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse osservate in studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse.

Infezioni ed infestazioni	Molto Comune Comune Non comune Raro	Infezione delle alte vie respiratorie (incluse tracheite, nasofaringite, e sinusite) Infezione delle basse vie respiratorie (inclusa bronchite), infezione del tratto urinario, infezioni erpetiche (inclusi <i>herpes simplex</i> , <i>herpes orale</i> ed <i>herpes zoster</i>), polmonite, influenza Infezione dentaria, onicomicosi, sepsi, infezioni muscoloscheletriche, ascesso cutaneo, pielonefrite, rinite, infezione auricolare Tubercolosi, batteriemia, infezione gastrointestinale, malattia infiammatoria pelvica
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune Raro	Carcinoma basocellulare, papilloma cutaneo Linfoma, neoplasia polmonare maligna, carcinoma a cellule squamose
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, ansia, alterazioni del sonno (inclusa insonnia)
Patologie del sistema nervoso	Comune Non comune	Mal di testa, capogiro Emicrania, parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite, occhio secco, acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	Non comuni	Palpitazioni, tachicardia, bradicardia
Patologie vascolari	Comune Non comune	Iperensione, aumento della pressione arteriosa Ipotensione, vampata di calore, rossore, vasculite, diminuzione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune Non comune	Tosse Broncopneumopatia cronica ostruttiva esacerbata, broncospasmo, affanno, dispnea, laringospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, dispepsia, ulcera della bocca, stomatite aftosa, vomito Gastrite
Patologie epatobiliari	Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (incluso aumento delle transaminasi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Non comune	Eruzione cutanea (inclusa dermatite) Tendenza all'ecchimosi aumentata, cute secca, alopecia, prurito, orticaria, psoriasi, acne, eritema, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, dolore alle estremità
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	Affaticamento, astenia, reazioni locali nel sito di iniezione, reazioni sistemiche all'iniezione* Malattia simil-influenzale, aumento di peso

* (per es. prurito, costrizione alla gola, dispnea)

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Infezioni. Negli studi clinici controllati con placebo con abatacept, le infezioni almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate nel 22,7% dei pazienti trattati con abatacept e nel 20,5% dei pazienti trattati con placebo. Infezioni gravi almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate rispettivamente nell'1,5% dei pazienti trattati con abatacept e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Il tipo di infezioni gravi è stato simile tra i gruppi di trattamento con abatacept e con placebo (vedere paragrafo 4.4). I tassi di incidenza (95% CI) per le infezioni gravi sono stati 3,0 (2,3, 3,8) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 2,3 (1,5, 3,3) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo negli studi clinici in doppio cieco. Nel periodo cumulativo negli studi clinici, su 7.044 pazienti trattati

con abatacept per via endovenosa in 20.510 pazienti-anno, il tasso di incidenza di infezioni gravi è stato di 2,4 per 100 pazienti-anno ed il tasso di incidenza è rimasto stabile su base annua. **Neoplasie.** Negli studi clinici con abatacept controllati con placebo, le neoplasie sono state riportate nell'1,2% (31/2.653) dei pazienti trattati con abatacept e nello 0,9% (14/1.485) dei pazienti trattati con placebo. Il tasso di incidenza per le neoplasie era 1,3 (0,9, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 1,1 (0,6, 1,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo. Nel periodo cumulativo, 7.044 pazienti trattati con abatacept in 21.011 pazienti-anno (dei quali oltre 1.000 sono stati trattati con abatacept per più di 5 anni), il tasso di incidenza di neoplasia è stato di 1,2 (1,1, 1,4) per 100 pazienti-anno ed i tassi di incidenza sono rimasti stabili su base annua. Il

tumore riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore cutaneo non-melanoma; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept e 0,4 (0,1, 0,9) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con placebo e 0,5 (0,4, 0,6) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo. Il tumore d'organo riportato più frequentemente negli studi clinici controllati con placebo è stato il tumore del polmone 0,17 (0,05, 0,43) per 100 pazienti-anno per i pazienti trattati con abatacept, 0 per i pazienti trattati con placebo e 0,06 (0,03, 0,1) per 100 pazienti-anno nel periodo cumulativo. *Reazioni avverse in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).* Nello Studio IV vi erano 37 pazienti con BPCO trattati con abatacept per via endovenosa e 17 trattati con placebo. I pazienti con BPCO trattati con abatacept hanno sviluppato reazioni avverse più frequentemente di quelli trattati con placebo (51,4% vs. 47,1%, rispettivamente). Alterazioni respiratorie sono state riportate più frequentemente in pazienti trattati con abatacept che in pazienti trattati con placebo (10,8% vs 5,9%, rispettivamente); queste includevano riacutizzazione di BPCO, e dispnea. Una percentuale maggiore di pazienti con BPCO trattati con abatacept rispetto ai pazienti trattati con placebo, ha sviluppato una reazione avversa grave (5,4% vs 0%), incluso riacutizzazione di BPCO (1 paziente su 37 [2,7%]) e bronchite (1 paziente su 37 [2,7%]). *Processi autoimmuni.* La terapia con abatacept non ha portato ad un aumento della formazione di autoanticorpi, per esempio anticorpi antinucleo e anticorpi anti-dsDNA, rispetto al placebo. Il tasso di incidenza delle patologie autoimmuni nei pazienti trattati con abatacept durante il periodo in doppio cieco è stato 8,8 (7,6, 10,1) per 100 persone-anno di esposizione e per i pazienti trattati con placebo è stato 9,6 (7,9, 11,5) per 100 persone-anno di esposizione. Il tasso di incidenza nei pazienti trattati con abatacept è stato 3,8 per 100 persone-anno nel periodo cumulativo. Le patologie di tipo autoimmune riportate più frequentemente oltre all'indicazione in studio durante il periodo cumulativo sono state psoriasi, nodulo reumatoide, e sindrome di Sjögren. *Immunogenicità in adulti trattati con abatacept per via endovenosa.* Gli anticorpi diretti contro la molecola di abatacept sono stati valutati attraverso analisi ELISA in 3.985 pazienti con artrite reumatoide trattati fino a 8 anni con abatacept. Centotantasette dei 3.877 pazienti (4,8%) hanno sviluppato anticorpi anti-abatacept durante il trattamento. Dei pazienti valutati per la presenza di anticorpi anti-abatacept dopo l'interruzione di abatacept (> 42 giorni dopo l'ultima somministrazione), 103 su 1.888 (5,5%) erano sieropositivi. Campioni con confermata attività di legame al CTLA-4 sono stati valutati per la presenza di anticorpi neutralizzanti. Ventidue dei 48 pazienti valutabili hanno mostrato una significativa attività neutralizzante. La potenziale rilevanza clinica della formazione di anticorpi neutralizzanti non è nota. Complessivamente non c'era alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi. Comunque, il numero dei pazienti che ha sviluppato anticorpi era troppo limitato per poter fare una valutazione definitiva. Poiché le analisi di immunogenicità sono prodotte-specifiche, un confronto dei livelli anticorpali con quelli di altri prodotti non è appropriato. *Immunogenicità in adulti trattati con abatacept per via sottocutanea.* Lo studio clinico SC-I ha comparato l'immunogenicità di abatacept dopo somministrazione sottocutanea o endovenosa valutandola con il metodo ELISA. Durante il periodo iniziale in doppio cieco di 6 mesi (periodo a breve termine), la frequenza complessiva di immunogenicità per abatacept è stata del 1,1% (8/725) e del 2,3% (16/710) rispettivamente per i gruppi sottocutaneo ed endovenoso. La percentuale è coerente con l'esperienza precedente e non c'è stato alcun effetto dell'immunogenicità su farmacodinamica, sicurezza o efficacia. L'immunogenicità per abatacept in seguito a somministrazione sottocutanea a lungo termine è stata valutata con un nuovo metodo ECL. Il confronto delle percentuali di incidenza tra metodi differenti non è appropriato, poiché il metodo ECL è stato sviluppato per essere più sensibile e tollerante verso il farmaco rispetto al precedente metodo ELISA. La frequenza cumulativa di immunogenicità per abatacept secondo il metodo ECL con almeno un campione positivo nei periodi a breve termine e a lungo termine combinati era del 15,7% (215/1369) in corso di terapia con abatacept, con una durata media di esposizione di 48,8 mesi, e del 17,3% (194/1121) dopo interruzione (> 21 giorni fino a 168 giorni dopo l'ultima dose). Il tasso di incidenza di esposizione aggiustato (espresso per 100 persona-anni) è rimasto stabile oltre il periodo di trattamento. Coerentemente alla precedente esperienza, i titoli e la persistenza delle risposte anticorpali erano generalmente bassi e non aumentavano proseguendo con le somministrazioni (6,8% dei soggetti erano sieropositivi in 2 visite consecutive) e non esisteva correlazione apparente tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica, eventi avversi o farmacocinetica. Nello Studio SC-III, sono stati osservati tassi simili di immunogenicità nei pazienti in trattamento per i gruppi abatacept+MTX e abatacept in monoterapia (2,9% (3/103) and 5,0% (5/101), rispettivamente) durante il periodo di doppio cieco di 12 mesi. Come nello Studio SC-I, non c'è stato alcun effetto dell'immunogenicità sulla sicurezza o sull'efficacia. *Immunogenicità e sicurezza di abatacept in seguito ad interruzione e ripresa del trattamento.* Nel programma per la formulazione sottocutanea è stato condotto uno studio per valutare l'effetto dell'interruzione (tre mesi) e della ripresa del trattamento con abatacept per via sottocutanea sulla immunogenicità. In seguito ad interruzione del trattamento con abatacept per via sottocutanea, la percentuale aumentata di immunogenicità era consistente con quella osservata in seguito ad interruzione di abatacept somministrato per via endovenosa. In seguito a ripresa della terapia, non ci sono state reazioni nel sito di iniezione e nessun altro problema di sicurezza in pazienti che avevano interrotto la terapia per via sottocutanea fino a 3 mesi rispetto a quelli che erano rimasti in terapia per via sottocutanea, sia che la terapia fosse reintrodotta con una dose di carico per via endovenosa o no. La sicurezza osservata nel braccio di trattamento che ha ripreso la terapia senza una dose di carico per via endovenosa è stata inoltre analoga a quella osservata negli altri studi. Nello studio SC-III, sono stati osservati tassi di immunogenicità aumentati nei soggetti valutati durante i 6 mesi di interruzione completa del farmaco nei gruppi abatacept+MTX e abatacept in monoterapia (37,7% [29/77] e 44,1% [27/59], rispettivamente) con risposte anticorpali generalmente a basso titolo. Non è stato rilevato alcun impatto clinico di queste risposte anticorpali, e non è stato osservato nessun problema di sicurezza alla ripresa della terapia con abatacept. *Reazioni all'iniezione in pazienti adulti trattati con abatacept per via sottocutanea.* Lo studio SC-I ha confrontato la sicurezza di abatacept, comprese le reazioni nel sito di iniezione, in seguito a somministrazione sottocutanea o endovenosa. La frequenza complessiva di reazioni nel sito di iniezione era 2,6% (19/736) e 2,5% (18/721), rispettivamente per il gruppo abatacept per via sottocutanea e per il gruppo placebo per via sottocutanea (abatacept

per via endovenosa). Tutte le reazioni nel sito di iniezione sono state descritte come da lievi a moderate (ematoma, prurito o eritema) ed in genere non hanno richiesto l'interruzione del farmaco. Durante il periodo cumulativo dello studio quanto tutti i pazienti trattati con abatacept nei 7 studi SC erano stati inclusi, la frequenza delle reazioni in sede di iniezione era 4,6% (116/2.538) con un tasso di incidenza di 1.32 per 100 persone-anno. Successivamente alla commercializzazione sono stati ricevuti report di reazioni sistemiche all'iniezione (per es. prurito, costrizione alla gola, dispnea) a seguito dell'uso di ORENCIA per via sottocutanea. *Informazioni sulla sicurezza relative alla classe farmacologica.* Abatacept è il primo modulatore selettivo della co-stimolazione. Informazioni sulla sicurezza relativa in uno studio clinico verso infliximab sono state riassunte nel paragrafo 5.1. *Riassunto del profilo di sicurezza nell'artrite psoriasica.* Abatacept è stato studiato in pazienti con artrite psoriasica attiva in due studi clinici controllati con placebo (341 pazienti con abatacept, 253 pazienti con placebo) (vedere paragrafo 5.1). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo nello più ampio studio PsA-II, la percentuale di pazienti con reazioni avverse è stata simile nei gruppi di trattamento con abatacept e placebo (15,5% e 11,4%, rispettivamente). Durante il periodo di 24 settimane controllato con placebo, nessuna reazione avversa si è verificata con una frequenza $\geq 2\%$ in entrambi i gruppi di trattamento. Il profilo di sicurezza complessivo è stato confrontabile tra gli studi PsA-I e PsA-II e coerente con il profilo di sicurezza nell'artrite reumatoide (Tabella 1). 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 all'indirizzo <http://www.aita.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi superiori a 50 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa senza effetti tossici apparenti. Nel caso di sovradosaggio, è raccomandato che il paziente sia monitorato per segni o sintomi di reazioni avverse e che venga istituito il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressore selettivo, codice ATC: L04AA24. Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept è prodotto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese. **Meccanismo d'azione.** Abatacept modula selettivamente un segnale chiave di co-stimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T che esprimono il CD28. La piena attivazione dei linfociti T richiede due segnali che vengono forniti dalle cellule presentanti l'antigene: il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare (segnale 1) e un secondo segnale di co-stimolazione. Una delle maggiori vie di co-stimolazione coinvolge il legame delle molecole CD80 e CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene al recettore CD28 sui linfociti T (segnale 2). Abatacept inibisce selettivamente questa via di co-stimolazione attraverso il legame specifico al CD80 ed al CD86. Studi indicano che le risposte dei linfociti T naive sono maggiormente influenzate da abatacept rispetto alle risposte dei linfociti T della memoria. Studi *in vitro* e in modelli animali dimostrano che abatacept modula le risposte anticorpali linfocita T dipendenti e l'infiammazione. *In vitro*, abatacept attenua l'attivazione del linfocita T umano come misurato dalla diminuzione della proliferazione e dalla produzione di citochine. Abatacept riduce il TNF α antigene specifico, l'interferone- γ e la produzione di interleuchina-2 da parte dei linfociti T. **Effetti farmacodinamici.** Riduzioni dose dipendenti sono state osservate con abatacept per i livelli sierici del recettore solubile dell'interleuchina-2, un marker dell'attivazione del linfocita T; per l'interleuchina-6 sierica, un prodotto dei macrofagi sinoviali attivati e dei sinoviali fibroblasti simili nell'artrite reumatoide; per il fattore reumatoide, un autoanticorpo prodotto dalle plasmacellule; e per la proteina C reattiva, un reagente di fase acuta dell'infiammazione. Inoltre, i livelli sierici della metalloproteinasi-3 della matrice, che determina distruzione cartilaginea e rimodellamento tissutale, erano diminuiti. Sono state anche osservate riduzioni del TNF α nel siero. **Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite reumatoide dell'adulto.** L'efficacia e la sicurezza di abatacept per via endovenosa sono state valutate in studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). Gli Studi I, II, III, V e VI prevedevano pazienti con almeno 12 articolazioni dolorabili e 10 articolazioni tumefatte alla randomizzazione. Lo Studio IV non ha richiesto nessun numero specifico di articolazioni dolorabili o tumefatte. Lo studio SC-I era uno studio randomizzato, in doppio-cieco, doppio falso, di non inferiorità, condotto in pazienti stratificati in base al peso corporeo (< 60 kg, da 60 a 100 kg, > 100 kg), che comparava l'efficacia e la sicurezza di abatacept somministrato per via sottocutanea ed endovenosa in soggetti con artrite reumatoide (AR), che ricevevano metotrexato (MTX) come terapia di fondo e che mostravano una risposta insufficiente a MTX (MTX-IR). Negli Studi I, II e V l'efficacia e la sicurezza di abatacept confrontato con placebo sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato e che continuavano la loro dose stabile di metotrexato. Inoltre, nello Studio V l'efficacia e la sicurezza di abatacept o infliximab sono state valutate rispetto al placebo. Nello Studio III l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata agli inibitori del TNF, e che interrompevano l'inibitore del TNF prima della randomizzazione; altri DMARDs erano permessi. Nello Studio IV è stata valutata principalmente la sicurezza di abatacept in pazienti con artrite reumatoide attiva che avevano bisogno di ulteriori trattamenti nonostante fossero in terapia con un DMARDs biologico e/o non biologico; tutti i DMARDs utilizzati all'arruolamento sono stati continuati. Nello Studio VI, l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti mai trattati con metotrexato, con positività del Fattore Reumatoide (RF) e/o degli anti-Peptide Citrullinato Ciclico 2 (Anti-CCP2) e artrite reumatoide precoce erosiva (≤ 2 anni di durata di malattia) che sono stati randomizzati a ricevere abatacept più metotrexato o metotrexato più placebo. Nello studio SC-I, lo scopo era dimostrare la non inferiorità dell'efficacia e la comparabilità della sicurezza di abatacept per via sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa in soggetti con AR da moderata a severamente attiva e che mostravano una risposta insufficiente a MTX. Lo studio SC-II ha valutato l'efficacia e la sicurezza rispettivamente di abatacept e adalimumab, entrambi somministrati per via sottocutanea senza una dose di carico endovenosa e con MTX come terapia di fondo, in pazienti con AR attiva da moderata a grave e risposta insufficiente alla precedente terapia con MTX. Nello studio SC-III, abatacept SC è stato valutato in associazione con metotrexato (MTX), o come abatacept in monoterapia. È stato confrontato con MTX in monoterapia nell'induzione della

remissione, in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel possibile mantenimento della remissione in assenza di farmaco, a seguito della sua completa interruzione, in pazienti adulti mai trattati con MTX, con artrite reumatoide precoce molto attiva (DAS28-CRP medio di 5,4; durata media dei sintomi inferiore a 6,7 mesi) con fattori prognostici negativi di malattia rapidamente progressiva (per esempio, anticorpi anti-proteina citrullinata [ACPA+], misurati mediante saggio anti-CCP2, e/o RF+; erosioni articolari al basale). Nello Studio I i pazienti sono stati randomizzati a ricevere abatacept 2 o 10 mg/kg o placebo per 12 mesi. Negli Studi II, III, IV e VI i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose fissa approssimativamente di 10 mg/kg di abatacept o placebo per 12 mesi (Studi II, IV e VI) o per 6 mesi (Studio III). La dose di abatacept era di 500 mg nei pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg, 750 mg per pazienti con un peso corporeo compreso tra 60 e 100 kg, e 1.000 mg per pazienti con un peso corporeo superiore a 100 kg. Nello studio SC-I, abatacept è stato somministrato ai pazienti per via sottocutanea dopo una singola dose di carico di abatacept per via endovenosa e quindi ogni settimana a seguire. I soggetti hanno continuato ad assumere la loro dose corrente di MTX dal giorno della randomizzazione. Nello Studio V i pazienti erano randomizzati per ricevere questa stessa dose fissa di abatacept oppure infliximab 3 mg/kg oppure placebo per 6 mesi. Lo Studio V è proseguito per altri 6 mesi soltanto con i gruppi in terapia con abatacept e infliximab. Negli Studi I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II e SC-III sono stati valutati rispettivamente 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 1371, 646 e 351 pazienti adulti. **Risposta clinica. Risposta ACR.** La percentuale di pazienti trattati con abatacept che ha ottenuto risposte ACR 20, 50 e 70 nello

Studio II (pazienti con una risposta inadeguata al metotrexato), nello Studio III (pazienti con una risposta inadeguata ad inibitori del TNF), nello Studio VI (pazienti mai trattati con metotrexato) e nello Studio SC-I (abatacept per via sottocutanea) è riportata nella Tabella 2. Negli Studi II e III in pazienti trattati con abatacept è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR 20 rispetto al placebo dopo la somministrazione della prima dose (giorno 15), e questo miglioramento è rimasto significativo per la durata degli studi. Nello Studio VI, a 29 giorni è stato osservato un significativo miglioramento della risposta ACR 20 nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto ai pazienti trattati con metotrexato più placebo, miglioramento sostenuto per tutta la durata dello studio. Nello Studio II, il 43% dei pazienti che non ha ottenuto una risposta ACR 20 a 6 mesi ha sviluppato una risposta ACR 20 a 12 mesi. Nello studio SC-I, abatacept somministrato per via sottocutanea (SC) è risultato non inferiore rispetto alle infusioni endovenose (EV) di abatacept con riferimento alle risposte ACR 20 fino a 6 mesi di trattamento. I pazienti trattati con abatacept per via sottocutanea hanno ottenuto a 6 mesi anche risposte ACR 50 e 70 simili a quelle dei pazienti che ricevevano abatacept per via endovenosa. Non sono state notate differenze nelle risposte cliniche tra abatacept per via sottocutanea e per via endovenosa tra i 3 gruppi di peso. Nello studio SC-I, le percentuali di risposta ACR 20 al Giorno 169 sono state del 78,3% (472/603 SC) e 76,0% (456/600 EV) per abatacept per via sottocutanea e per via endovenosa, rispettivamente, in pazienti di età < 65 anni, rispetto al 61,1% (55/90 SC) e 74,4% (58/78 EV) per i pazienti di età ≥ 65 anni.

Tabella 2: Risposte Cliniche negli Studi Controllati

Risposta	Percentuale di Pazienti							
	Somministrazione endovenosa						Somministrazione sottocutanea	
	Pazienti mai trattati con metotrexato		Risposta insufficiente a metotrexato		Risposta insufficiente ad inibitore del TNF		Risposta insufficiente a metotrexato	
	Studio VI		Studio II		Studio III		Studio SC-I	
	Abatacept ^a +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Placebo +DMARDs ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n = 693	Abatacept ^f IV +MTX n = 678
ACR 20								
Giorno 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Mese 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Mese 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Mese 12	76%‡	62%	73%***	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50								
Mese 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Mese 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Mese 12	57%‡	42%	48%***	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70								
Mese 3	19%‡	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Mese 6	32%‡	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Mese 12	43%‡	27%	29%***	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Risposta Clinica Maggiore^c	27%‡	12%	14%***	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
Remissione DAS28-CRP^e								
Mese 6	28%‡	15%	NA	NA	NA	NA	24%§§	25%
Mese 12	41%‡	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs placebo.

** p < 0,01, abatacept vs placebo.

*** p < 0,001, abatacept vs placebo.

† p < 0,01, abatacept più MTX vs MTX più placebo.

‡ p < 0,001, abatacept più MTX vs MTX più placebo.

†† p < 0,05, abatacept più MTX vs MTX più placebo.

‡‡ IC 95%: -4,2, 4,8 (basato su un margine di non inferiorità prespecificato di -7,5%).

§§ Nella tabella sono presentati i dati ITT.

a Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).

b DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti medicinali: metotrexato, cloroquina/idrossicloloquina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro e anakinra.

c Si definisce risposta clinica maggiore il raggiungimento di una risposta ACR 70 per un periodo continuativo di 6 mesi.

d Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.

e La remissione DAS28-PCR è definita come punteggio DAS28-PCR < 2,6.

f Nella tabella sono presentati i dati per protocollo. Per ITT: n=736, 721 per abatacept per via sottocutanea (SC) ed endovenosa (EV), rispettivamente.

Nelle fasi di estensione in aperto degli Studi I, II, III, VI e SC-I sono state osservate risposte ACR 20, 50, e 70 durature e sostenute durante 7 anni, 5 anni, 5 anni, 2 anni, e 5 anni di trattamento con abatacept, rispettivamente. Nello studio I, le risposte ACR sono state valutate a 7 anni in 43 pazienti con il 72% di risposte ACR 20, il 58% di risposte ACR 50 ed il 44% di risposte ACR 70. Nello studio II, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 270 pazienti con l'84% di risposte ACR 20, il 61% di risposte ACR 50 ed il 40% di risposte ACR 70. Nello studio III, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni in 91 pazienti con il 74% di risposte ACR 20, il 51% di risposte ACR 50 ed il 23% di risposte ACR 70. Nello studio VI, le risposte ACR sono state valutate a 2 anni in 232 pazienti con l'85% di risposte ACR 20, il 74% di risposte ACR 50 ed il 54% di risposte ACR 70. Nello studio SC-I, le risposte ACR sono state valutate a 5 anni con l'85% (356/421) di risposte ACR 20, il 66% (277/423) di risposte ACR 50, e il 45% (191/425) di risposte ACR 70. Miglioramenti maggiori sono stati osservati con abatacept rispetto al placebo in altre misurazioni di attività di malattia dell'artrite reumatoide non incluse nei criteri di risposta ACR, come per esempio la rigidità mattutina. **Risposta DAS28.** L'attività di malattia è stata anche valutata usando il Disease Activity Score 28. Negli Studi II, III, V e VI vi è stato un significativo miglioramento del DAS rispetto al placebo o al farmaco di riferimento. Nello studio VI, che includeva soltanto adulti, una percentuale significativamente superiore di pazienti ha raggiunto la remissione DAS28 (PCR) (punteggio < 2,6) nel gruppo abatacept più metotrexato (41%) rispetto al gruppo metotrexato più placebo (23%) al primo anno. Nel gruppo abatacept la risposta a 1 anno è

stata mantenuta a 2 anni. **Studio V: abatacept o infliximab versus placebo.** È stato condotto uno Studio randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept per via endovenosa o infliximab versus placebo in pazienti con risposta inadeguata al metotrexato (Studio V). L'obiettivo primario era la variazione media dell'attività di malattia nei pazienti trattati con abatacept rispetto a quelli trattati con placebo a 6 mesi, con una successiva valutazione in doppio cieco della sicurezza e dell'efficacia di abatacept e infliximab a 12 mesi. Un miglioramento maggiore (p < 0,001) nel DAS28 è stato osservato con abatacept e con infliximab rispetto al placebo a sei mesi nella parte controllata con placebo dello studio clinico; i risultati tra il gruppo in trattamento con abatacept e il gruppo in trattamento con infliximab erano simili. Le risposte ACR nello Studio V erano coerenti con il punteggio del DAS28. Un ulteriore miglioramento è stato osservato con abatacept a 12 mesi. A 6 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 48,1% (75), del 52,1% (86) e del 51,8% (57) e l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell'1,3% (2), del 4,2% (7) e del 2,7% (3) per abatacept, infliximab e gruppo placebo, rispettivamente. A 12 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 59,6% (93) e del 68,5% (113), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell'1,9% (3) e dell'8,5% (14) per i gruppi abatacept ed infliximab, rispettivamente. Il periodo in aperto dello studio ha consentito di valutare la capacità di abatacept di mantenere l'efficacia nei soggetti randomizzati originariamente ad abatacept e la risposta in quei soggetti che sono passati ad abatacept dopo terapia con infliximab. La riduzione media del punteggio DAS28 al giorno

365 rispetto al basale (-3,06) è stata mantenuta fino al giorno 729 (-3,34) nei pazienti che hanno continuato con abatacept. Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente infliximab e poi sono passati ad abatacept, la riduzione media del punteggio DAS28 rispetto al basale è stata di 3,29 al giorno 729 e di 2,48 al giorno 365. **Studio SC-II: abatacept versus adalimumab.** È stato condotto uno studio randomizzato, in singolo cieco (lo sperimentatore), di non inferiorità per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept somministrato per via sottocutanea (SC) una volta a settimana senza una dose di carico endovenosa (EV) di abatacept versus adalimumab somministrato a settimane alterne per via sottocutanea, entrambi con MTX come terapia di fondo, in pazienti con risposta insufficiente a MTX (Studio SC-II). L'endpoint primario ha dimostrato la non inferiorità (margine predefinito del 12%) della risposta ACR 20 dopo 12 mesi di trattamento, 64,8% (206/318) per il gruppo abatacept SC e 63,4% (208/328) per il gruppo adalimumab SC; la differenza di trattamento è stata dell'1,8% [intervallo di confidenza (IC) al 95%: -5,6, 9,2], con risposte analoghe nell'arco del periodo di 24 mesi. I valori di ACR 20 a 24 mesi sono stati rispettivamente del 59,7% (190/318) per il gruppo abatacept SC e del 60,1% (197/328) per il gruppo adalimumab SC. I rispettivi valori di ACR 50 e ACR 70 sono stati coerenti a 12 mesi e a 24 mesi e simili per abatacept e adalimumab. Le variazioni medie aggiustate (errore standard; ES) rispetto al basale del DAS28-PCR sono state di -2,35 (ES 0,08) [IC 95%: -2,51, -2,19] e -2,33 (ES 0,08) [IC 95%: -2,50, -2,17] rispettivamente nel gruppo abatacept SC e nel gruppo adalimumab a 24 mesi, con variazioni simili nel corso del tempo. A 24 mesi, hanno raggiunto un DAS 28 < 2,6 il 50,6% (127/251) [IC 95%: 44,4, 56,8] dei pazienti nel gruppo abatacept e il 53,3% (130/244) [IC 95%: 47,0, 59,5] dei pazienti nel gruppo adalimumab. Anche il miglioramento rispetto al basale in termini di HAQ-DI a 24 mesi e nel corso del tempo è stato simile tra abatacept SC e adalimumab SC. Le valutazioni di sicurezza e del danno strutturale sono state con-

dotte a uno e a due anni. Il profilo di sicurezza complessivo rispetto agli eventi avversi è stato simile nei due gruppi durante il periodo di 24 mesi. Dopo 24 mesi, sono state riportate reazioni avverse nel 41,5% (132/318) e nel 50% (164/328) dei pazienti trattati con abatacept e adalimumab. Sono state riportate reazioni avverse serie nel 3,5% (11/318) e nel 6,1% (20/328) rispettivamente. A 24 mesi, il 20,8% (66/318) dei pazienti in trattamento con abatacept e il 25,3% (83/328) in trattamento con adalimumab hanno interrotto il trattamento. Nello studio SC-II, le infezioni serie sono state riportate nel 3,8% (12/318) dei pazienti trattati con abatacept SC una volta a settimana, nessuna delle quali ha portato ad interruzione del trattamento e nel 5,8% (19/328) dei pazienti trattati con adalimumab SC a settimane alterne, con 9 interruzioni nel periodo di 24 mesi. La frequenza delle reazioni locali nel sito di iniezione è stata del 3,8% (12/318) e del 9,1% (30/328) a 12 mesi ($p=0,006$) e del 4,1% (13/318) e del 10,4% (34/328) a 24 mesi, rispettivamente per abatacept SC e adalimumab SC. Durante il periodo di 2 anni dello studio, rispettivamente il 3,8% (12/318) e l'1,5% (5/328) dei pazienti trattati con abatacept SC e adalimumab SC ha riportato disturbi autoimmuni di severità da lieve a moderata (per esempio, psoriasi, fenomeno di Raynaud, eritema nodoso). **Studio SC-III: Induzione della remissione in pazienti AR mai trattati con metotrexato.** Uno studio randomizzato e in doppio cieco ha valutato abatacept SC in associazione con metotrexato (abatacept+MTX), abatacept SC in monoterapia o metotrexato in monoterapia (gruppo MTX) nell'induzione della remissione in seguito a 12 mesi di trattamento, e nel mantenimento della remissione in assenza di farmaco a seguito della sua completa interruzione in pazienti adulti, mai trattati con MTX, con artrite reumatoide precoce e molto attiva con fattori prognostici negativi. Nella maggior parte dei pazienti, la completa interruzione del farmaco ha portato alla perdita della remissione (ritorno all'attività di malattia) in tutti e tre i bracci di trattamento (abatacept con metotrexato, abatacept o metotrexato da soli) (Tabella 3).

Tabella 3: Tassi di Remissione alla Fine delle Fasi di Trattamento con il Farmaco e di Interruzione del Farmaco nello Studio SC-III

Numero dei Pazienti	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proporzione di Pazienti Randomizzati con Induzione della Remissione dopo 12 Mesi di Terapia			
Remissione DAS28 ^a	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
Valore P	0,010	N/A	N/A
Remissione Clinica SDAI ^b	42,0%	25,0%	29,3%
Differenza (IC 95%) vs MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Remissione Clinica Booleana	37,0%	22,4%	26,7%
Differenza (IC 95%) vs MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)
Proporzione di Pazienti Randomizzati in Remissione a 12 Mesi e a 18 Mesi (6 Mesi di Completa Interruzione del Farmaco)			
Remissione DAS28 ^a	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (IC 95%) vs MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
Valore P	0,045	N/A	N/A

^a Remissione definita in base al DAS28 (DAS28-CRP <2,6).

^b Criterio SDAI (SDAI ≤ 3,3).

Nello studio SC-III i profili di sicurezza dei tre gruppi di trattamento (abatacept + MTX, abatacept in monoterapia, gruppo MTX) sono stati nel complesso simili. Durante i 12 mesi del periodo di trattamento, sono state riportate reazioni avverse nel 44,5% (53/119), nel 41,4% (48/116), e nel 44,0% (51/116) e reazioni avverse serie nel 2,5% (3/119), nel 2,6% (3/116) e nello 0,9% (1/116) dei pazienti trattati nei tre gruppi di trattamento, rispettivamente. Infezioni serie sono state riportate nello 0,8% (1/119), nel 3,4% (4/116) e nello 0% (0/116) dei pazienti. Risposta radiografica. Il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente per un periodo di due anni negli Studi II, VI e SC-II. I risultati sono stati misurati utilizzando il punteggio totale Sharp (TSS) modificato secondo Genant e i suoi componenti: il punteggio di erosione e il punteggio di riduzione della rima articolare (JSN). Nello Studio II, la mediana del TSS al basale era di 31,7 nei pazienti trattati con abatacept e di 33,4 nei pazienti trattati con placebo. Abatacept/metotrexato ha inibito il tasso di progressione del danno strutturale rispetto a placebo/metotrexato dopo 12 mesi di trattamento come mostrato nella Tabella 4. Il tasso di progressione del danno strutturale nel secondo anno era significativamente minore rispetto al primo anno per i pazienti randomizzati ad abatacept ($p<0,0001$). I soggetti che hanno partecipato all'estensione a lungo termine dopo 1 anno di trattamento in doppio cieco hanno ricevuto tutti il trattamento con abatacept e la progressione radiografica è stata misurata fino al 5° anno. I dati sono stati valutati tramite un'analisi *as observed* utilizzando la variazione media del punteggio totale rispetto alla visita dell'anno precedente. Per i pazienti inizialmente randomizzati ad abatacept più MTX e, rispettivamente, a placebo più MTX, la variazione media è stata di 0,41 e 0,74 dall'anno 1 all'anno 2 ($n=290$, 130), 0,37 e 0,68 dall'anno 2 all'anno 3 ($n=293$, 130), 0,34 e 0,43 dall'anno 3 all'anno 4 ($n=290$, 128) e 0,26 e 0,29 ($n=233$, 114) dall'anno 4 all'anno 5.

Tabella 4: Variazioni radiografiche medie per 12 mesi nello Studio II

Parametro	Abatacept/ MTX n = 391	Placebo/ MTX n = 195	Valore P ^a
Punteggio totale Sharp	1,21	2,32	0,012
Punteggio di erosione	0,63	1,14	0,029
Punteggio JSN	0,58	1,18	0,009

^a Basato su analisi non-parametrica.

Nello Studio VI, la variazione media del TSS a 12 mesi è stata significativamente minore nei pazienti trattati con abatacept più metotrexato rispetto a quelli trattati con metotrexato più placebo. A 12 mesi, il 61% (148/242) dei pazienti trattati con abatacept più metotrexato ed il 53% (128/242) dei pazienti trattati con me-

totrexato più placebo non hanno avuto progressione (TSS = 0). La progressione del danno strutturale è stata inferiore nei pazienti che hanno ricevuto in modo continuativo (per 24 mesi) il trattamento con abatacept più metotrexato in confronto ai pazienti che hanno ricevuto inizialmente metotrexato più placebo (per 12 mesi) e poi sono passati ad abatacept più metotrexato nei successivi 12 mesi. Dei pazienti entrati nel periodo in aperto di 12 mesi, il 59% (125/213) dei pazienti che ha ricevuto in modo continuativo il trattamento con abatacept più metotrexato ed il 48% (92/192) dei pazienti che ha ricevuto inizialmente metotrexato per poi passare all'associazione con abatacept non hanno avuto progressione. Nello Studio SC-II, il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione rispetto al basale del punteggio totale di Sharp modificato secondo van der Heijde (mTSS) e dei suoi componenti. È stata osservata un'inibizione simile in entrambi i gruppi di trattamento fino a 24 mesi (mTSS (media ± deviazione standard [DS]) = $0,89 \pm 4,13$ vs $1,13 \pm 8,66$), punteggio delle erosioni ($0,41 \pm 2,57$ vs $0,41 \pm 5,04$), e punteggio del restringimento dello spazio articolare ($0,48 \pm 2,18$ vs $0,72 \pm 3,81$), rispettivamente per i gruppi abatacept ($n=257$) e adalimumab ($n=260$). Nello Studio SC-III, il danno strutturale alle articolazioni è stato valutato mediante MRI. Il gruppo abatacept + MTX ha avuto una minore progressione nel danno strutturale in confronto al gruppo MTX, come riflesso dalla differenza media di trattamento del gruppo abatacept + MTX in confronto al gruppo MTX (Tabella 5).

Tabella 5: Valutazione del danno Strutturale e dell'Infiammazione mediante MRI nello Studio SC-III

Differenza Media di Trattamento tra Abatacept SC+MTX vs MTX al Mese 12 (95% IC)*	
Punteggio MRI di Erosione	-1,22 (-2,20, -0,25)
Punteggi MRI di Osteite/Edema Osseo	-1,43 (-2,68, -0,18)
Punteggio MRI di Sinovite	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 per Abatacept SC + MTX; n = 116 per MTX

Funzionalità fisica

Il miglioramento della funzionalità fisica è stato misurato attraverso l'*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) negli Studi II, III, IV, V e VI e attraverso l'HAQ-DI modificato nello Studio I. Nello Studio SC-I, i miglioramenti rispetto al basale misurati con l'HAQ-DI a 6 mesi ed oltre erano simili tra la somministrazione sottocutanea ed endovenosa. I risultati degli Studi II, III e VI sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6: Miglioramento della Funzione Fisica negli Studi Controllati

	Pazienti mal trattati con metotrexato		Risposta insufficiente a metotrexato		Risposta insufficiente ad inibitori del TNF	
	Studio VI		Studio II		Studio III	
Indice di Disabilità HAQ ^c	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +MTX	Placebo +MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo +DMARDs ^b
Basale (Media)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Miglioramento medio rispetto al basale						
Mese 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59 ^{***} (n=420)	0,40 (n=211)	0,45 ^{***} (n=249)	0,11 (n=130)
Mese 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66 ^{***} (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
Percentuale di pazienti con un miglioramento clinicamente significativo ^d						
Mese 6	72% [†]	63%	61% ^{***}	45%	47% ^{***}	23%
Mese 12	72% [†]	62%	64% ^{***}	39%	NA ^e	NA ^e

*** p < 0,001, abatacept vs placebo.

† p < 0,05, abatacept più MTX vs MTX più placebo.

^a Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).

^b DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti: metotrexato, clorochina/idrossidoclorochina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro, e anakinra.

^c Health Assessment Questionnaire; 0 = migliore, 3 = peggiore; 20 domande; 8 categorie: lavarsi e vestirsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere oggetti, afferrare, e altre attività.

^d Riduzione nell'HAQ-DI ≥ 0,3 unità rispetto al basale.

^e Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.

Nello Studio II, tra i pazienti con miglioramento clinicamente significativo a 12 mesi, l'88% conservava la risposta a 18 mesi, e l'85% conservava la risposta a 24 mesi. Durante i periodi in aperto degli Studi I, II, III e VI il miglioramento della funzionalità fisica è stato mantenuto per 7, 5, 5 e 2 anni, rispettivamente. Nello Studio SC-III, la proporzione di soggetti con una risposta HAQ come misura di miglioramento fisico significativo nella funzionalità fisica (riduzione dal basale nel punteggio HAQ-DI > 0,3) è stato maggiore per il gruppo abatacept + MTX nei confronti del gruppo MTX al Mese 12 (65,5% verso 44,0%, rispettivamente; differenza nel trattamento verso il gruppo MTX di 21,6% [95% IC: 8,3, 34,9]). Risultati correlati alla salute ed alla qualità della vita. La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata attraverso il questionario SF-36 a 6 mesi negli Studi I, II, e III e a 12 mesi negli Studi I e II. In questi studi, è stato osservato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo nel gruppo con abatacept rispetto al gruppo con placebo in tutti e 8 i domini dell'SF-36 (4 domini fisici: funzionalità fisica, ruolo fisico, dolore fisico, salute generale; e 4 domini mentali: vitalità, funzione sociale, ruolo emozionale, salute mentale), così come nella Sintesi della Componente Fisica (SCF) e nella Sintesi della Componente Mentale (SCM). Nello Studio VI, a 12 mesi è stato osservato un miglioramento nel gruppo abatacept più metotrexato rispetto al gruppo metotrexato più placebo sia nella SCF che nella SCM, che è stato mantenuto per 2 anni. Studio VII: Sicurezza di abatacept in pazienti con o senza washout da una precedente terapia con inibitori del TNF. Uno studio in aperto di abatacept per via endovenosa in associazione a DMARD non biologici di fondo è stato condotto in pazienti con AR attiva che avevano avuto una risposta insufficiente ad una precedente (washout di almeno 2 mesi; n=449) o attuale (nessun periodo di washout; n=597) terapia con inibitore del TNF (Studio VII). Il risultato primario, l'incidenza di EA, EAS e sospensioni dovute a EA durante 6 mesi di trattamento, è stato simile tra coloro che erano stati trattati con inibitore del TNF in precedenza e coloro che erano in terapia al momento dell'arruolamento e altrettanto simile è stata la frequenza delle infezioni gravi. Studio SC-I: sottostudio con la penna preimpuntata (Clicklect). I pazienti (n=117) inclusi nel sottostudio di estensione in aperto dello studio SC-I hanno ricevuto 125 mg di abatacept per via sottocutanea (SC), somministrati mediante la siringa preimpuntata una volta a settimana per almeno 4 mesi, e sono poi passati al trattamento con 125 mg di abatacept per via sottocutanea somministrati mediante la penna preimpuntata una volta a settimana per 12 settimane. La media geometrica ponderata della concentrazione minima allo stato stazionario di abatacept (C_{min}) è stata pari a 25,3 µg/mL per la penna preimpuntata SC e 27,8 µg/mL per la siringa preimpuntata SC

con un rapporto di 0,91 [IC 90%: 0,83, 1,00]. Durante il periodo di 12 settimane del sottostudio con la penna preimpuntata non si sono verificate morti o eventi avversi seri correlati. Tre pazienti hanno avuto eventi avversi seri (infezione da ferita postoperatoria, influenza da H1N1 e ischemia miocardica, ciascuna in un paziente) che non sono state ritenute correlate con il farmaco in studio. Durante questo periodo si sono verificate in tutto sei interruzioni, solo una delle quali dovuta ad un evento avverso (l'evento avverso serio dell'infezione da ferita postoperatoria). Due pazienti (2/117, 1,7%) che hanno utilizzato la penna preimpuntata hanno avuto reazioni locali nel sito di iniezione. Efficacia e sicurezza cliniche nell'artrite psoriasica nell'adulto. L'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (Studi PsA-I e PsA-II) in pazienti adulti, di età superiore o uguale a 18 anni. I pazienti presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante il precedente trattamento con terapia DMARD e presentavano una lesione cutanea psoriasica qualificante del diametro di almeno 2 cm. Nello studio PsA-I, 170 pazienti hanno ricevuto placebo o abatacept per via endovenosa (ev) al Giorno 1, 15, 29 e quindi ogni 28 giorni successivamente in doppio cieco per 24 settimane, seguiti da abatacept 10 mg/kg EV in aperto ogni 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, o due dosi da 30 mg/kg seguite da 10 mg/kg, senza interruzione per 24 settimane, seguiti da abatacept EV 10 mg/kg mensile in aperto ogni mese. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti. Nello studio PsA-II, 424 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere in doppio cieco dosi settimanali di placebo o abatacept 125 mg sottocute (SC) senza una dose di carico per 24 settimane, seguite da abatacept 125 mg SC settimanale in aperto. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere dosi stabili di metotrexato, sulfasalazina, leflunomide, idrossidoclorochina, basse dosi di corticosteroidi (equivalenti a ≤ 10 mg di prednisone) e/o FANS concomitanti. I pazienti che non hanno raggiunto un miglioramento di almeno il 20% dal basale nella conta delle articolazioni tumefatte e dolenti entro la Settimana 16, sono passati a una fase in aperto abatacept 125 mg SC settimanale. L'endpoint primario per entrambi gli studi PsA-I e PsA-II era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta ACR 20 alla Settimana 24 (Giorno 169). Risposta clinica. Segni e sintomi. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto le risposte ACR 20, 50, o 70 alla dose raccomandata di abatacept negli studi PsA-I (10 mg/kg EV) e PsA-II (125 mg SC) sono presentati sotto nella Tabella 8.

Tabella 8: Percentuale di Pazienti Con Risposte ACR alla Settimana 24 negli Studi PsA-I e PsA-II

	PsA-I ^a			PsA-II ^{a,c}		
	Abatacept 10 mg/kg EV N=40	Placebo N=42	Stima della differenza (95% IC)	Abatacept 125 mg SC N=213	Placebo N=211	Stima della differenza (95% IC)
ACR20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4, 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7, 25,6)
ACR50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6, 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1, 13,7)
ACR70	12,5%	0%	12,5 (2,3, 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5, 8,9)

* p < 0,05 vs placebo, i valori di p non sono stati valutati per ACR 50 e ACR 70.

^a Il 37% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.

^b Il 61% dei pazienti sono stati precedentemente trattati con un inibitore del TNF.

^c I pazienti che avevano meno del 20% di miglioramento nelle conte delle articolazioni tumefatte o dolenti alla Settimana 16 hanno raggiunto il criterio di uscita e sono stati considerati non-responders.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto una risposta ACR 20 in seguito al trattamento con abatacept 10 mg/kg EV nello studio PsA-I o 125 mg SC nello studio PsA-II in confronto a placebo alla Settimana 24 nelle popolazioni complessive degli studi. In entrambi gli studi sono state osservate risposte ACR 20 più elevate con abatacept in confronto a placebo indipendentemente dal precedente trattamento con inibitori del TNF. Nello studio più piccolo PsA-I, le risposte ACR 20 con abatacept 10 mg/kg EV in confronto a placebo sono state rispettivamente 55,6% verso 20,0% nei pazienti naive al trattamento con inibitori del TNF, e 30,8% verso 16,7%, rispettivamente, nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF. Nello studio PsA-II, le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg in confronto a placebo sono state 44,0% verso 22,2% rispettivamente (21,9 [8,3, 35,6], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti naive al trattamento con inibitori del TNF, e

36,4% verso 22,3% rispettivamente (14,0 [3,3, 24,8], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti precedentemente trattati con inibitori del TNF. Nello studio PsA-II sono state osservate risposte ACR 20 maggiori con abatacept 125 mg SC rispetto a placebo, indipendentemente dal trattamento con DMARD non biologico concomitante. Le risposte ACR 20 con abatacept 125 mg SC rispetto a placebo sono state 27,3% verso 12,1% rispettivamente (15,15 [1,83, 28,47], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che non hanno utilizzato DMARDs non biologici, e 44,9% vs 26,9% rispettivamente (18,00 [7,20, 28,81], stima della differenza [95% IC]) nei pazienti che hanno utilizzato DMARDs non biologici. Le risposte cliniche sono state mantenute o hanno continuato a migliorare fino a un anno negli studi PsA-I e PsA-II. Risposta strutturale. Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti senza progressione del danno radiografico (≤ 0 variazione dal basale) nel punteggio totale SHS PsA-

modificato ai raggi X è stato maggiore con abatacept 125 mg SC (42,7%) rispetto a placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 191] stima della differenza [95% IC]) alla Settimana 24. Risposta della Funzione Fisica. Nello studio PsA-I, la percentuale di pazienti con diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI $\geq 0,30$ è stata 45,0% con abatacept EV verso 19,0% con placebo (26,1 [6,8, 45,5], differenza stimata [95% IC]) alla Settimana 24. Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti con una diminuzione dal basale nel punteggio HAQ-DI almeno $\geq 0,35$ era 31,0% con abatacept verso 23,7% con placebo (7,2 [-1,1, 15,6], stima della differenza [95% IC]). Il miglioramento nei punteggi HAQ-DI è stato mantenuto o migliorato fino ad 1 anno continuando il trattamento con abatacept in entrambi gli studi PsA-I e PsA-II. Durante il periodo in doppio cieco di 24 settimane non sono state osservate modifiche significative nei punteggi PASI con il trattamento con abatacept. I pazienti che sono entrati nei due studi PsA presentavano psoriasi da lieve a moderata con un punteggio PASI mediano di 8,6 in PsA-I e 4,5 in PsA-II. Nello studio PsA-I, le percentuali di pazienti che hanno raggiunto una risposta PASI 50 sono state 28,6% con abatacept verso 14,3% con placebo (14,3 [-15,3, 43,9], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 14,3% con abatacept verso 4,8% con placebo (9,5 [-13,0, 32,0], stima della differenza [95% IC]). Nello studio PsA-II, la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 50 è stata 26,7% con abatacept verso 19,6% con placebo (7,3 [-2,2, 16,7], stima della differenza [95% IC]), e la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta PASI 75 è stata 16,4% con abatacept verso 10,1% con placebo (6,4 [-1,3, 14,1], stima della differenza [95% IC]). L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ORENCIA per via sottocutanea in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per artrite idiopatica cronica (comprensive artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica e artrite idiopatica giovanile) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Artrite reumatoide negli adulti. La stima della media geometrica (intervallo di confidenza al 90%) per la biodisponibilità di abatacept in seguito a somministrazione sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa è del 78,6% (64,7%, 95,6%). La media (intervallo) per C_{min} e C_{max} osservata allo stato stazionario dopo 85 giorni di trattamento era 32,5 mcg/mL (da 6,6 a 113,8 mcg/mL) e 48,1 mcg/mL (da 9,8 a 132,4 mcg/mL), rispettivamente. Le stime medie della clearance sistemica (0,28 mL/h/kg), il volume di distribuzione (0,11 l/kg), e l'emivita terminale (14,3 giorni) erano comparabili tra la somministrazione sottocutanea ed endovenosa. È stato condotto un solo studio per determinare l'effetto dell'uso in monoterapia di abatacept sulla immunogenicità in seguito a somministrazione sottocutanea senza una dose di carico per via endovenosa. Quando la dose di carico per via endovenosa non veniva somministrata, una concentrazione minima media di 12,6 mcg/mL era raggiunta dopo 2 settimane di somministrazione. La risposta di efficacia nel tempo in questo studio è apparsa coerente con studi che includevano una dose di carico per via endovenosa, tuttavia l'effetto dell'assenza della dose di carico per via endovenosa sull'insorgenza di efficacia non è stato formalmente studiato. In accordo con i dati relativi alla somministrazione endovenosa, le analisi farmacocinetiche di popolazione per abatacept per via sottocutanea in pazienti con AR hanno rilevato che vi è stata una tendenza verso una clearance più alta di abatacept con l'aumento del peso corporeo. Età e sesso (quando corretti per il peso corporeo) non influenzavano la clearance apparente. L'associazione con metotrexato, FANS, corticosteroidi, e inibitori del TNF non hanno influenzato la clearance apparente di abatacept. Artrite psoriasica negli adulti. In PsA-I, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo o abatacept EV 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), o due dosi da 30 mg/kg seguiti da 10 mg/kg (30/10 mg/kg), ai Giorni 1, 15, 29, e poi ogni 28 giorni successivamente. In questo studio, le concentrazioni di abatacept allo stato stazionario erano correlate alla dose. La media geometrica (CV%) di C_{min} al Giorno 169 era 7,8 mcg/mL (56,3%) per il regime 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/mL (40,8%) per il regime 10/10 mg/kg, e 26,6 mcg/mL (39,0%) per il regime 30/10 mg/kg. Nello studio PsA-II in seguito alla somministrazione settimanale di abatacept SC a 125 mg, lo stadio stazionario di abatacept è stato raggiunto al Giorno 57 con la media geometrica (CV%) di C_{min} che variava da 22,3 (54,2%) a 25,6 (47,7%) mcg/mL dal Giorno 57 al 169, rispettivamente. In accordo con i risultati osservati precedentemente nei pazienti con AR, le analisi di farmacocinetica della popolazione per i pazienti con PsA ha rilevato che esisteva una tendenza ad una clearance più alta (L/h) di abatacept con l'aumentare del peso corporeo. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Nessuna mutagenicità o clastogenicità è stata osservata con abatacept in una serie di studi *in vitro*. In uno studio di cardinogenicità nel topo si sono verificati incrementi di incidenza di linfomi maligni e di tumori della ghiandola mammaria (nelle femmine). L'aumentata incidenza di linfomi e di tumori mammari osservati nei topi trattati con abatacept può essere associata con il controllo ridotto del virus della leucemia murina e del virus del tumore mammario del topo, rispettivamente, in presenza di una immunomodulazione a lungo termine. In uno studio di un anno sulla tossicità condotto sulle scimmie cynomolgus, abatacept non è stato

associato ad alcuna tossicità significativa. Effetti farmacologici reversibili consistevano in minimi decrementi transitori delle IgG sieriche ed in una deplezione linfocitaria da minima a severa nei centri germinativi a livello della milza e/o dei linfonodi. Nessuna evidenza di linfoma o di modificazioni morfologiche pre-neoplastiche è stata osservata, nonostante la presenza di un virus, il linfocriptovirus, che è noto causare le suddette lesioni nelle scimmie immunodepresse entro il periodo di tempo di questo studio. La pertinenza di questi risultati con l'uso clinico di abatacept non è nota. Nei ratti, abatacept non ha avuto alcun effetto indesiderato sulla fertilità maschile o femminile. Studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti con abatacept in topi, ratti, e conigli a dosi fino a 20-30 volte superiori alla dose umana di 10 mg/kg, e nessun effetto indesiderato è stato osservato nella prole. Nei ratti e nei conigli, l'esposizione ad abatacept è stata fino a 29 volte superiore rispetto all'esposizione umana di 10 mg/kg in base all'AUC. È stato dimostrato che abatacept attraversa la placenta nei ratti e nei conigli. In uno studio con abatacept sullo sviluppo pre e post-natale nei ratti, non sono stati osservati effetti indesiderati della prole di madri che hanno ricevuto abatacept a dosi fino a 45 mg/kg, che rappresentano 3 volte l'esposizione alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. Alla dose di 200 mg/kg, che rappresenta 11 volte l'esposizione umana a 10 mg/kg basata sull'AUC, sono state osservate modifiche limitate della funzione immunitaria (un incremento di 9 volte della media della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T nei cuccioli femmina e infiammazione della tiroide in 1 cucciolo femmina tra 10 maschi e 10 femmine valutati a questa dose). Studi non-clinici rilevanti per l'uso nella popolazione pediatrica. Studi in ratti esposti ad abatacept hanno mostrato anomalie nel sistema immunitario inclusa una bassa percentuale di infezioni mortali (ratti giovani). Inoltre, è stata osservata frequentemente infiammazione della tiroide e del pancreas nei ratti sia giovani che adulti esposti ad abatacept. I ratti giovani hanno mostrato di essere più sensibili all'infiammazione linfocitica della tiroide. Studi condotti su topo e scimmie adulti non hanno dimostrato simili risultati. È probabile che l'aumentata suscettibilità alle infezioni opportunistiche osservata nei ratti giovani sia associata all'esposizione ad abatacept prima dello sviluppo delle risposte di memoria. La rilevanza di questi risultati per l'uomo in soggetti con più di 6 anni di età non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.

Saccarosio Polossamer 188

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato Sodio fosfato dibasico anidro Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità.**

2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Siringa preriempita da 1 mL (vetro Tipo I) in una penna preriempita Clickject. La siringa di vetro Tipo I ha un tappo rivestito e un ago di acciaio inossidabile fisso coperto da una protezione rigida. Confezione da 4 penne preriempite, e confezioni multiple contenenti 12 penne preriempite (3 confezioni da 4). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione. Questo medicinale è esclusivamente monouso. Dopo avere tolto la penna preriempita dal frigorifero, è necessario far raggiungere alla penna preriempita la temperatura ambiente aspettando 30 minuti prima di iniettare ORENCIA. La penna non deve essere agitata. 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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park

Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/011-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Maggio 2007

Data del rinnovo più recente: 21 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 07/2017

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

La terapia con ORENCIA in artrite psoriasica, ad oggi, non è rimborsata.

Per le altre indicazioni terapeutiche di ORENCIA valgono le seguenti informazioni:

4 penne preriempite (A.I.C. n. 037989112/E): prezzo al pubblico 1.683,40*

Classe H-RRL (reumatologo, internista)

*Non comprensivo delle riduzioni dei prezzi di cui alle Determinazioni AIFA del 3/07/2006 e del 27/09/2006

A NEW WAY FORWARD FOR RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

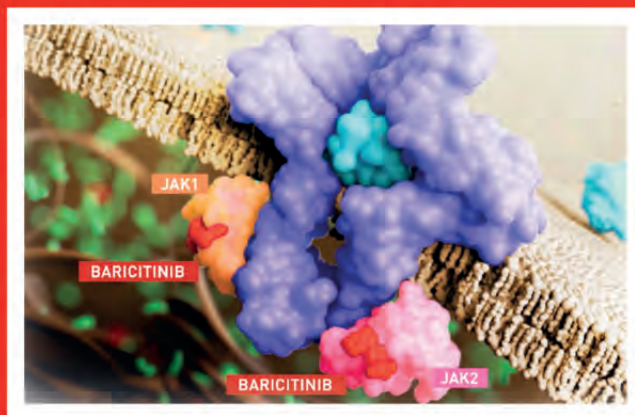


Rheumatoid Arthritis (RA) treatment is changing. Long term outcomes have improved, but not everyone with RA can sustain low disease activity, or even achieve it at all.¹

JAK (janus kinases) play a pivotal role in the process of inflammation and joint damage associated with RA and are a focus for new treatment options.^{2,3}

→ JAK INHIBITION IN RA

By directly targeting the intracellular signalling of a number of cytokines involved in RA development and progression, JAK inhibition is a novel approach to limiting the effects of RA. Baricitinib clinical studies have already shown rapid and sustained RA symptom improvement through selective JAK 1 and JAK 2 inhibition with an acceptable safety profile.



Together we aim to change the course of RA.

To learn more, visit www.lilly.co.uk

© Eli Lilly and Company Limited. ALL RIGHTS RESERVED

References:

1. Taylor PC. J Int Med Res. 2010;38:1213-24
2. Olumiant (baricitinib) tables – Summary of Product Characteristics, Eli Lilly and Company 2017
3. Shuai K and Liu B. Nat Rev Immunol 2003; 3 (11): 900-11



TRASFORMIAMO IL LINGUAGGIO DELLA VITA IN FARMACI ESSENZIALI

Crediamo che le risposte della medicina siano scritte nel linguaggio del nostro DNA. Amgen, pioniera delle biotecnologie, conosce e utilizza questo linguaggio per creare farmaci essenziali nella battaglia alle patologie più gravi, per migliorare la vita dei pazienti.

Per maggiori informazioni: www.amgen.com





Guardiamo al futuro.

Verso un futuro migliore per tutti. Perché noi in Bristol-Myers Squibb ci impegniamo a scoprire, sviluppare e rendere disponibili farmaci che aiutino pazienti affetti da gravi malattie. Una passione vera che guida il nostro lavoro e ci spinge a perseguire importanti risultati. I nostri successi si misurano grazie alla differenza che facciamo nella vita dei pazienti. È questo il nostro riconoscimento più grande.



Bristol-Myers Squibb

bms.it

abbvie

L'INNOVAZIONE
GUIDA LA NOSTRA
SCIENZA.
LA VITA DELLE
PERSONE GUIDA
IL NOSTRO IMPEGNO.

**Per rispondere alla domanda di salute
nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di
un'impresa biotecnologica alla solidità
di un'azienda farmaceutica di successo.**

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che
coniuga scienza, passione e competenza
per migliorare la salute e la cura delle persone,
con modalità innovative.

Incidere significativamente sulla vita delle
persone è, per noi, più di una promessa.
È il nostro obiettivo.

abbvie.it





5th

International
Symposium
Intra
Articular
Treatment



save
the
date

Lisbon

3-5 October
2019

CONGRESS CHAIRMAN

Alberto Migliore

Director of Unit of Rheumatology
Ospedale S. Pietro FBF - Roma, Italy

President of National Foundation
of ultrasound guided Hip intra-articular
Therapy (ANTIAGE)

SCIENTIFIC SECRETARIAT

Giovanni Boni

Surgery of Sport Medicine
Perugia Italy

Organizing
Secretariat



AIM Group International - Milan Office - Via G. Ripamonti, 129 - 20141 Milan, Italy
Phone +39 02 566011 - Fax +39 02 70048578 - isiat2019@aimgroup.eu

www.isiat2019.com