ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada.
AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada.
AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada con una dosis única contiene 20 mg de adalimumab en 0,4 ml de solución (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada con una dosis única contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada
Cada jeringa precargada con una dosis única contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución (50 mg/ml).

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante producido en células de Ovario de Hámster Chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Solución inyectable (inyección).

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada (SureClick)
Solución inyectable (inyección).

Solución transparente de incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

AMGEVITA en combinación con metotrexato, está indicado para:
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

AMGEVITA puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

AMGEVITA reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejora el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

AMGEVITA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). AMGEVITA puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia ver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional (ver sección 5.1).

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y / o Imagen por Resonancia Magnética (RMN), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Artritis psoriásica

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. AMGEVITA reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos

X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad (ver sección 5.1) y mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Psoriasis pediátrica en placas

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa (ver secciones 5.1 y 5.2).

Enfermedad de Crohn

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primarioy un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

AMGEVITA está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos.

Uveítis

AMGEVITA está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

AMGEVITA está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con AMGEVITA debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para AMGEVITA. Se aconseja a los oftlamólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA (ver sección 4.4). A los pacientes tratados con AMGEVITA se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse AMGEVITA si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con AMGEVITA, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con AMGEVITA.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con AMGEVITA. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab semanal u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles de adalimumab sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con AMGEVITA tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se debe obtener una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis (ver sección 5.1). Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa

La posología recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas despúes (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con AMGEVITA. Durante el tratamiento con AMGEVITA se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento tras 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan presentado mejoría en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir AMGEVITA 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas (ver sección 5.1).

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento a largo plazo (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de AMGEVITA para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con AMGEVITA y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar AMGEVITA. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis de AMGEVITA 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento en la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con AMGEVITA no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con AMGEVITA se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con AMGEVITA.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 1). AMGEVITA se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de AMGEVITA para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del paciente	**Pauta Posológica**
10 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

La respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años se basa en el peso corporal (tabla 2). AMGEVITA se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de AMGEVITA para Pacientes con Artritis Asociada a Entesitis

Peso del paciente	**Pauta Posológica**
15 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 3). AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 3. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placas

Peso del paciente	**Pauta Posológica**
15 kg hasta < 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con AMGEVITA, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidradenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de AMGEVITA en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de AMGEVITA es de 80 mg en la Semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada con AMGEVITA 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con AMGEVITA. Durante el tratamiento con AMGEVITA se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir AMGEVITA según proceda.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo (ver datos en adultos en sección 5.1).

El uso de AMGEVITA en niños menores de 12 años para esta indicación no es relevante.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 a los 17 años de edad se basa en se basa en el peso corporal (tabla 4). AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	**Dosis de inducción**	**Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4**
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis:	20 mg en semanas alternas

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	
≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:
- < 40 kg: 20 mg cada semana
- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de AMGEVITA en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 5). AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con AMGEVITA sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Table 5. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Uveitis

Peso del Paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	20 mg en semanas alternas en combinación con metrotrexato
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con methotrexato

Cuando se inicie la terapia con AMGEVITA, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de AMGEVITA en niños menores de 6 años (ver sección 5.2).

No hay un uso relevante de AMGEVITA en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo (ver sección 5.1).

Colitis ulcerosa pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños con edades comprendidas entre los 4 y 17 años. No hay datos disponibles. El uso de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación no es relevante.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

El uso de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica no es relevante.

Forma de administración

AMGEVITA se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con AMGEVITA. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con AMGEVITA no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con AMGEVITA deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de AMGEVITA debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de AMGEVITA en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con AMGEVITA (ver sección 4.3).

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento debe ser cuidadosamente considerado.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con AMGEVITA y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con AMGEVITA en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con AMGEVITA.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de AMGEVITA. El diagnóstico y la

administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar un tratamiento con AMGEVITA. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se monitorizaran estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con AMGEVITA. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con AMGEVITA e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben considerar con precaución el uso de AMGEVITA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con AMGEVITA. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con AMGEVITA y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de AMGEVITA e iniciar el tratamiento apropiado.

Caucho natural

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada o de la pluma está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de adalimumab de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno post-autorización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento $\leq$ 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno posautorización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatiopina o 6-mercaptopurina y AMGEVITA debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con AMGEVITA (ver sección 4.8).

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continue tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con AMGEVITA (ver sección 4.8).

En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con AMGEVITA. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes preentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe cribar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con AMGEVITA. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con AMGEVITA.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA.

Los pacientes en tratamiento con AMGEVITA pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos (p.ej., vacuna BCG). No se recomienda la administración de vacunas a lactantes expuestos a AMGEVITA en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de AMGEVITA de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. AMGEVITA debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). AMGEVITA está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con AMGEVITA debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con AMGEVITA puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con AMGEVITA sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con AMGEVITA y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con AMGEVITA (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación AMGEVITA y anakinra (ver sección 4.5).

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de AMGEVITA con otros FAMES biológicos (por ejemplo anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección 4.5).

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con AMGEVITA que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con adalimumab, es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,7 %) tratados con adalimumab fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,5 %). Algunas de dichas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

La administración conjunta de AMGEVITA y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4 "Administración concomitante de un FAME biológico o un antagonista del TNF").

La administración conjunta de AMGEVITA y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4 "Administración concomitante de un FAME biológico o un antagonista del TNF").

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con AMGEVITA.

Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que termina con, al menos, un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7%) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8%) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustado 1,31, IC del 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5%) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14, IC del 95 % 0,31-4,16). El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95 % 0,45 a 2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNFα, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. AMGEVITA solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, AMGEVITA puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de AMGEVITA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de AMGEVITA (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con expondiloartritis axial (espondilitis anquilosante, y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos pivotales controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotales fue 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4 % para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como AMGEVITA, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la tabla 6: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8, aparece un asterisco (*) en la columna *Clasificación de órganos del sistema MedDRA*.

Tabla 6. Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonáa por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), Infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, Fascitis necrotizante y herpes zoster), Infección de oídos, Infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), Infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), Infecciones fúngicas, Infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), Infecciones bacterianas, Infecciones oculares, Diverticulitis[1)]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), Neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, Neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), Melanoma**
	Raras	Leucemia[1)]
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)], Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1)]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, Alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis[1)], Vasculitis
	Raras	Anafilaxia[1)]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
	Frecuentes	Hipopotasemia, Incremento de ácido úrico, Sodio plasmático anormal, Hipocalcemia, Hiperglucemia, Hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión), Ansiedad, Insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoastesia), Migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[1)], Temblor, Neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, Conjuntivitis, Blefaritis, Hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, Tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio[1)], Arritmia, Insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, Rubor, Hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, Oclusión vascular arterial, Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, Disnea, Tos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar[1)], Enfermedad pulmonar intersticial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Neumonitis, Efusión pleural[1)]
	Raras	Fibrosis pulmonar[1)].
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, Náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Sindrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, Disfagia, Edema facial
	Raras	Perforación intestinal[1)]
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, Esteatosis hepática, Incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, Reactivación de la hepatitis B[1)] Hepatitis autoinmune[1)]
	No conocida	Fallo hepático[1)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1)], Urticaria, Moratones (incluyendo púrpura), Dermatitis (incluyendo eccema), Onicoclasis, Hiperhidrosis, Alopecia[1)], Prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, Cicatrices
	Raras	Eritema multiforme[1)], Síndrome de Stevens-Johnson[1)], Angioedema[1)], Vasculitis cutánea[1)] Reacción liquenoide en la piel[1)]
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1)]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, Lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome similar al lupus[1)]

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, Hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, Edema, Pirexia[1)]
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), Presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), Incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8
** incluyendo los estudios de extensión abierta
[1)] incluyendo los datos de notificaciones espontáneas

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos de adalimumab y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT ≥ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la ALT ≥ 3 sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y

pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de post comercializacion.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α).
Código ATC: L04AB04

AMGEVITA es un medicamento biosimilar. Está disponible información detallada en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.

Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI_{50} de 0,1-0,2 nM).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con adalimumab, se observó una rápida disminución de los niveles de los componentes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva, PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con el inicial en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles plasmáticos de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la

administración de adalimumab. Los pacientes tratados con adalimumab generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidradenitis supurativa se ha observado un rápido descenso en los niveles de Proteína C reactiva (PCR), después del tratamiento con adalimumab. En pacientes con enfermedad de Crohn se observó una reducción en el número de células que expresan marcadores inflamatorios en el colon, incluyendo una reducción significativa en la expresión del TNFα. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de cicatrización de mucosa en pacientes tratados con adalimumab.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Adalimumab se evaluó en más de 3.000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

En el ensayo de artritis reumatoide I se evaluaron 271 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, que no habían respondido al tratamiento con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y mostraban una respuesta no suficientemente eficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg (10 mg si no toleraban el metotrexato) semanales y cuyas dosis de metotrexato se mantuvieron fijas de 10 a 25 mg semanales. Se administraron dosis de 20, 40 y 80 mg de adalimumab o de placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo de artritis reumatoide II se evaluaron 544 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave con edades ≥ 18 años, que no habían respondido al tratamiento con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. Se administraron dosis de 20 o de 40 mg de adalimumab mediante inyección subcutánea en semanas alternas con placebo en las semanas intermedias, o cada semana durante un periodo de 26 semanas; el placebo se administró cada semana durante el mismo periodo. No se permitió el tratamiento con ningún otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

En el ensayo de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este ensayo. Al primero se le administraron inyecciones de placebo durante 52 semanas. Al segundo se le administraron 20 mg de adalimumab semanales durante 52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Una vez completadas las primeras 52 semanas, 457 pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de adalimumab/MTX en semanas alternas durante un máximo de 10 años.

En el ensayo de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años. Los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o bien seguir con su tratamiento reumatológico anterior, siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de adalimumab o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo de artritis reumatoide V se evaluaron 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). Este ensayo evaluó la eficacia de adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en tratamiento combinado con metotrexato, adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en monoterapia y la monoterapia con metotrexato en la reducción de los signos, síntomas y velocidad de

progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas. Tras completar las primeras 104 semanas, se incluyeron 497 pacientes en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas hasta un periodo de 10 años.

La variable principal de los ensayos de artritis reumatoide I, II y III, y la secundaria del ensayo de artritis reumatoide IV era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la semana 24 o en la 26. La variable principal del ensayo de artritis reumatoide V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los ensayos de artritis reumatoide III y V tenían otro objetivo primario adicional a las 52 semanas, el retraso en la progresión de la enfermedad (detectado por medio de rayos-X). El ensayo de artritis reumatoide III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida.

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

Respuesta	**Ensayo de artritis reumatoide I[a]****		**Ensayo de artritis reumatoide II[a]****		**Ensayo de artritis reumatoide III[a]****	
	Placebo/ MTX[c] n=60	**Adalimumab[b]/ MTX[c] n=63**	**Placebo n=110**	**Adalimumab[b] n=113**	**Placebo/ MTX[c] n=200**	**Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207**
ACR 20						
6 meses	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 meses	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, Ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas, y Ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas

[b] 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

[c] MTX = metotrexato

** $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

En los ensayos de artritis reumatoide I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, valoración por parte del médico y del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, resultados del índice de discapacidad (HAQ) y valores PCR (mg/dl)) mejoraron a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el ensayo de artritis reumatoide III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas.

En la fase de extensión abierta del ensayo III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a adalimumab 40 mg en semanas alternas, 114 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 5 años. De estos, 86 pacientes (75,4%) tenían respuesta ACR 20; 72 pacientes (63,2%) tenían respuesta ACR 50; y 41 pacientes (36%) tenían respuesta ACR 70. De 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg en

semanas alternas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0%) tenían respuesta ACR 20; 56 pacientes (69,1%) tenían respuesta ACR 50; y 43 pacientes (53,1%) tenían respuesta ACR 70.

En el ensayo de artritis reumatoide IV, la respuesta ACR 20 en pacientes tratados con adalimumab y cuidados estándar fue mejor de forma estadísticamente significativa que en pacientes tratados con placebo y cuidados estándar ($p < 0,001$).

En los ensayos de artritis reumatoide I-IV, los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron respuestas ACR 20 y 50 estadísticamente significativas en comparación con placebo tan solo una a dos semanas después de iniciar el tratamiento.

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato resultó en a una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con adalimumab en la semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver tabla 8).

Tabla 8. Respuestas ACR en el ensayo de artritis reumatoide V (porcentaje de pacientes)

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

[a] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U
[b] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U
[c] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U

En la extensión abierta del ensayo de artritis reumatoide V, se mantuvieron las respuestas ACR tras un seguimiento de hasta un periodo de 10 años. De los 542 pacientes que fueron aleatorizados a recibir adalimumab 40 mg en semanas alternas, 170 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas hasta completar 10 años de tratamiento. Entre esos, 154 pacientes (90,6%) obtuvieron respuestas ACR 20; 127 pacientes (74,7%) obtuvieron respuestas ACR 50; y 102 pacientes (60,0%) obtuvieron respuestas ACR 70.

En la semana 52, el 42,9 % de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 (PCR) < 2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente moderada a grave. La respuesta a las dos monoterapias fue similar ($p = 0,447$). De los 342 sujetos inicialmente aleatorizados a recibir adalimumab en monoterapia o la combinación adalimumab/metotrexato que se incluyeron en la extensión abierta del estudio, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre esos, se reportó que 109 sujetos (63,7%) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el ensayo de artritis reumatoide III, en el que los pacientes tratados con adalimumab habían tenido artritis reumatoide durante una media de 11 años, se valoró radiográficamente el daño estructural en las articulaciones y se expresó como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver tabla 9).

En la extensión abierta del estudio de artritis reumatoide III, la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 8 y 10 años en un subgrupo de pacientes. A los 8 años se evaluaron radiográficamente 81 de los 207 pacientes tratados con adalimumab 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 48 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio desde el inicio en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes originalmente tratados con 40 mg de adalimumab en semanas alternas se evaluaron radiográficamente. De estos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el basal en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos.

Tabla 9. Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el ensayo de artritis reumatoide III

	Placebo/MTX[a]	**Adalimumab /MTX 40 mg en semanas alternas**	**Placebo/MTX-adalimumab/MTX (Intervalo de confianza[b] 95 %)**	**Valor p**
Índice Total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4 – 3,8)	< 0,001[c]
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9 – 2,2)	< 0,001
Índice JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3 – 1,4)	0,002

[a] metotrexato
[b] Intervalo de confianza del 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab
[c] Basado en análisis de rango
[d] Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver tabla 10).

Tabla 10. Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide V

	MTX n = 257 (Intervalo de confianza 95 %)	**Adalimumab n = 274 (Intervalo de confianza 95 %)**	**Adalimumab /MTX n = 268 (Intervalo de confianza 95%)**	**Valor p[a]**	**Valor p[b]**	**Valor p[c]**
Índice Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Índice de erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Índice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U
[b] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U
[c] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U

En las siguientes 52 semanas y en las 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio de la línea base del Índice Total de Sharp ≤ 0,5) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4 % y 33,5 % respectivamente, p < 0,001) y con la monoterapia con adalimumab (50,7 %, p < 0,002 y 44,5 %, p < 0,001 respectivamente).

En la extensión abierta del ensayo de artritis reumatoide V, el cambio medio desde el inicio en el Índice Total de Sharp modificado a los 10 años fue de 10,8, 9,2 y 3,9 en los pacientes inicialmente aleatorizados a recibir metotrexato en monoterapia, adalimumab en monoterapia y la combinación adalimumab/metotrexato respectivamente. La proporción correspondiente de pacientes sin progresión radiográfica fue de 31,3%, 23,7% y 36,7 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales a la semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de adalimumab mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel inicial hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el ensayo de artritis reumatoide III se observó lo mismo a la semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de adalimumab en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico PCS (Physical Component Summary) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos de artritis reumatoide I, III, IV).

En el ensayo de artritis reumatoide III, la mayoría de los pacientes que consiguieron mejora en la función física y continuaron el tratamiento, mantuvieron la mejora durante las 520 semanas (120 meses) de tratamiento abierto. La mejora en la calidad de vida se midió hasta la semana 156 (36 meses) manteniéndose a lo largo de este periodo de tiempo.

En el ensayo de artritis reumatoide V, la mejoría en el índice de discapacidad del Cuestionario HAQ y del componente físico del SF 36 mostró una mejora superior (p < 0,001) para la combinación adalimumab/metotrexato frente a la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con adalimumab en la semana 52, que se mantuvo en la semana 104. Entre los 250 sujetos que completaron la extensión abierta del estudio, las mejorías en la función física se mantuvieron durante los 10 años de tratamiento.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de adalimumab en dos ensayos (AIJp I y II) en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular o de curso poliarticular, que tenían una variedad de tipos de AIJ (más frecuentemente factor reumatoride negativo o poliartritis positiva y oligoartritis extendida).

AIJp I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco.

Los pacientes permanecieron en dosis estables de AINEs o prednisona (≤ 0,2 mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis minima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la tabla 11.

Tabla 11. Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida en la fase inicial abierta.

Grupo de edad	Número inicial de pacientes n (%)	Dosis minima, media y máxima
4 a 7 años	31 (18,1)	10, 20 y 25 mg
8 a 12 años	71 (41,5)	20, 25 y 40 mg
13 a 17 años	69 (40,4)	25, 40 y 40 mg

Los pacientes que demostraron respuesta ACR pediátrico-30 en la semana 16 fueron candidatos para ser aleatorizados en una fase doble ciego, y recibir durante 32 semanas adicionales o hasta el recrudecimiento de la enfermedad adalimumab 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios de recrudecimiento se definieron como un empeoramiento ≥ 30% desde el nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios ACR-pediatricos básicos, ≥ 2 articulaciones activas, y una mejora ≥ en no más de 1 de 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o en el recrudecimiento de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser enrrolados en la fase de extensión abierta.

Tabla 12. Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo de AIJ

Estrato	MTX		No-MTX	
Fase				
Inicial abierta tras 16 semanas				
Respuesta ACR-pediátrico 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de eficacia				
32 semanas doble ciego	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Recudecimiento de la enfermedad después de 32 semanas[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Tiempo medio de recrudecimiento de la enfermedad	>32 semanas	20 semanas	>32 semanas	14 semanas

[a] Respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo.
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Entre aquellos pacientes respondedores a la semana 16 (n = 144), las respuestas ACR-pediátrico 30/50/70/90 se mantuvieron durante seis años en la fase de extensión abierta en pacientes que recibieron adalimumab a lo largo del ensayo. Un total de 19 sujetos, de los cuales 11 pertenecían inicialmente al grupo de edad de 4 a 12 y 8 al grupo de 13 a 17 años, fueron tratados durante 6 años o mas.

La respuesta global fue generalmente mejor y, menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y metotrexato en comparación con adalimumab sólo.Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con metotrexato y para uso en monoterapia en pacientes para los que el uso de metotrexato no es apropiado (ver sección 4.2).

AIJp II

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de adalimumab en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2 - < 4 años o con 4 años y peso inferior < 15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m^2 de área de superficie corporal de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única via inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con metotrexato concominante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINEs.

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5%y del 90,0%, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR 30 pediátrico) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrica se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis asociada a entesitis

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis asociada a entesitis moderada. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 24 mg/m^2 de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continúó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m^2 de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por via subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto al basal de la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor y/o sensibilidad), que se alcanzó con una media de -62,6% (cambio porcentual medio de -88,9%) en pacientes en el grupo de adalimumab comparado con el -11,6% (cambio porcentual medio -50,0%) en pacientes en el grupo placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la semana 156 para los 26 de 31 pacientes (84%) del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. A pesar de que no sea estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes mostraron mejoras clínicas en variables secundarias como el número de zonas de entesitis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la repuesta ACR 50 pediátrica y la respuesta ACR 70 pediátrica.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional. 79 pacientes (20,1%) fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9,4 %) con glucocorticoides. Tras el periodo doble-ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los pacientes (n = 215; 54,7 %) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis, o Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante) a las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente tratamiento de rescate con adalimumab 40 mg subcutáneo administrado en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como no-respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo de espondilitis anquilosante más amplio (I), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (tabla 13).

Tabla 13. Respuesta de eficacia en el ensayo I de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.

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

***, ** Estadísticamente significativa a $p < 0,001$, $< 0,01$ para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo en las semanas 2, 12 y 24

[a] Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante

[b] Índice de Bath para la actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante

Los pacientes tratados con adalimumab tienen una mejoría significativamente mayor en la semana 12, la cual se mantiene hasta la semana 24 tanto en el SF36 como en el Cuestionario de Calidad de Vida de Espondilitis anquilosante (ASQoL).

Se observaron tendencias similares (no todas estadísticamente significativas) en un ensayo de espondilitis anquilosante más pequeño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (II) de 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EspA ax-nr). El ensayo EspA ax-nr I evaluó pacientes con EspA ax-nr activa. El ensayo EspA ax-nr II era un estudio de retirada de tratamiento en pacientes con EspA ax-nr activa que alcanzaron la remisión durante la fase abierta del tratamiento con adalimumab.

Ensayo EspA ax-nr I

En el ensayo EspA ax-nr I, se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg en semanas alternas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración en 185 pacientes con EspA ax-nr activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,4 en pacientes tratados con

adalimumab y 6,5 en aquellos en placebo) que presentaron respuesta insuficiente o intolerancia a ≥ 1 AINEs, o contraindicación para AINEs.

Al inicio del ensayo treinta y tres (18%) pacientes fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 146 (79%) de los pacientes con AINEs. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo de extensión abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante un periodo adicional de 144 semanas. Los resultados de la semana 12 mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo (tabla 14).

Tabla 14. Respuesta de eficacia en el ensayo de EspA ax-nr I controlado con placebo

Respuesta doble-ciego en la semana 12	**Placebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15%	36%[***]
ASAS 20	31%	52%[**]
ASAS 5/6	6%	31%[***]
ASAS Remisión Parcial	5%	16%[*]
BASDAI[b] 50	15%	35%[**]
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0[***]
ASDAS Enfermedad inactiva	4%	24%[***]
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7[***]
SPARCC[h] RMN Articulaciones sacroilíacas[d,i]	-0,6	-3,2[**]
SPARCC RMN Espinal[d,j]	-0,2	-1,8[**]

[a] Sociedad Internacional de Evaluación de las Espondiloartritis
[b] Índice de Bath para la actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante
[c] Puntuación de la actividad de la enfermedad de Espondilitis Anquilosante
[d] Cambio medio a partir del valor basal
[e] n = 91 placebo y n = 87 adalimumab
[f] Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (mg/l)
[g] n = 73 placebo y n = 70 adalimumab
[h] Consorcio de Canadá de Investigación de Espondiloartritis
[i] n = 84 placebo y adalimumab
[j] n = 82 placebo y n = 85 adalimumab
[***], [**], [*] Estadísticamente significativa a p < 0,001; < 0,01 y < 0,05, respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

Durante la fase de extensión abierta, las mejoras de los signos y síntomas del tratamiento con adalimumab se mantuvieron hasta la semana 156.

Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejoría significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroilíacas y espinal, medido por PCR hs y IRM, hasta las semanas 156 y 104 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

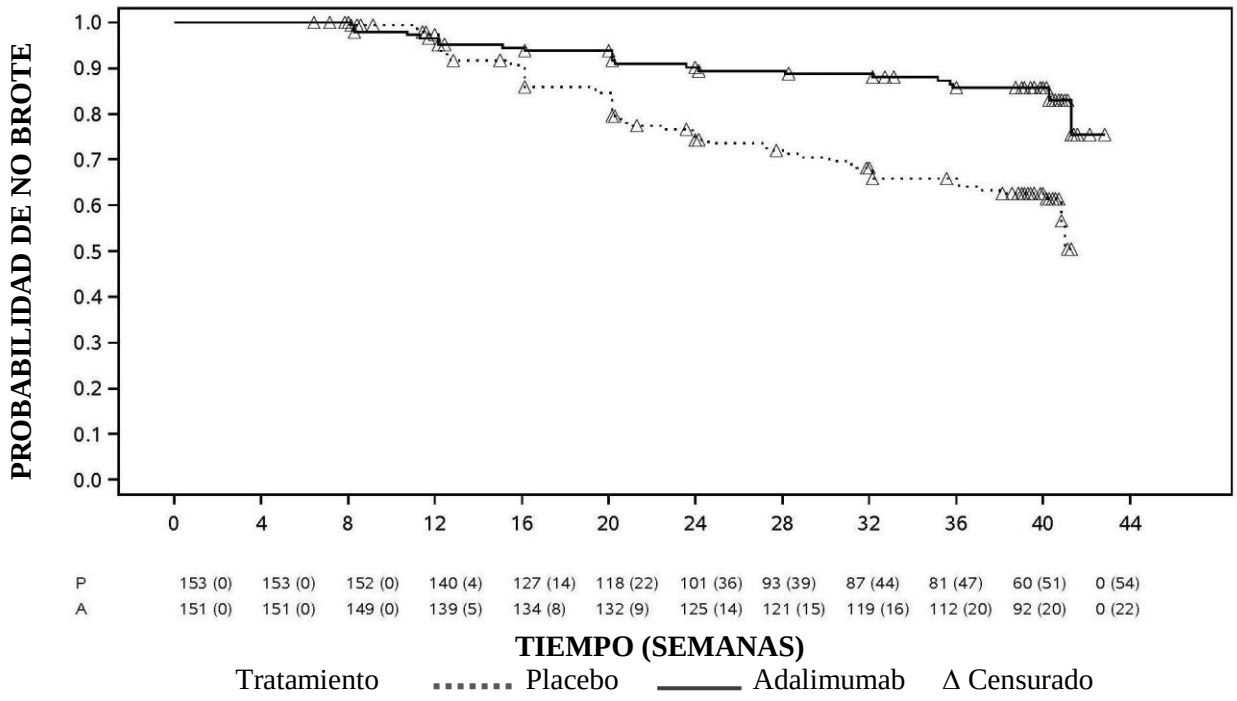
La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ-S y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel basal hasta la semana 12 comparado con placebo. Se mantuvieron las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y la función física durante la fase de extensión abierta hasta la semana 156.

Ensayo EspA ax-nr II

673 pacientes con EspA ax-nr activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad [BASDAI] fue de 7,0) que tuvieron respuesta inadecuada a ≥ 2 AINEs, o intolerancia o contraindicación a AINEs participaron en la fase abierta del Estudio EspA ax-nr II durante el cual recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 28 semanas. Estos pacientes también presentaban evidencia objetiva de inflamación en RMN en las articulaciones sacroilíacas o vertebral o PCR-us elevado. Los pacientes que alcanzaron remisión sostenida durante al menos 12 semanas (n=305) (ASDAS < 1,3 en las semanas 16, 20, 24, y 28) durante la fase abierta fueron posteriormente aleatorizados para continuar recibiendo tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas (n=152) o placebo (n=153) durante 40 semanas adicionales en la fase de doble ciego controlada con placebo (duranción total del estudio 68 semanas). A los pacientes que recayeron durante la fase de doble ciego se les administró tratamiento de rescate con adalimumab 40 mg cada dos semanas durante al menos 12 semanas.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes sin recaída antes de la semana 68 del estudio. Se definió recaída como ASDAS ≥ 2,1 en dos de las visitas consecutivas con cuatro semanas de diferencia. Durante la fase de doble ciego, una mayor propoción de pacientes tratados con adalimumab no tuvo brote de enfermedad, comparado con los tratados con placebo (70,4% vs 47,1%, p < 0,001) (Figura 1).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo de recaída en el Ensayo EspA ax-nr II



Nota: P = Placebo (Número en riesgo (con brote)); A = Adalimumab (Número en riesgo (con brote)).

Entre los 68 pacientes que recayeron en el grupo de retirada del tratamiento, 65 completaron 12 semanas de tratamiento de rescate con adalimumab, de los cuales 37 (56,9%) volvieron a entrar en remisión (ASDAS < 1,3) después de 12 semanas de volver a empezar con el tratamiento en fase abierta.

Antes de la semana 68, los pacientes que continuaron con el tratamiento con adalimumab mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa comparado con los pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante la fase de doble ciego del ensayo (tabla 15).

Tabla 15. Respuesta de eficacia en la fase controlada con placebo del Ensayo EspA ax-nr II

Doble ciego **Respuesta en la semana 68**	**Placebo** **N=153**	**Adalimumab** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] Remisión parcial	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] Inactividad de la enfermedad	33,3%	57,2%***
Brote parcial[d]	64,1%	40,8%***

[a] Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis
[b] Base definida como punto de partida de la fase abierta cuando los pacientes presentan enfermedad activa
[c] Puntuación de actividad de enfermedad de Espondilitis Anquilosante
[d] Brote parcial definida como ASDAS ≥ 1,3 pero < 2,1 en 2 visitas consecutivas
***, ** Estadísticamente significativa p < 0,001 y < 0,01, respectivamente, en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

Artritis psoriásica

Adalimumab, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo (ensayos de artritis psoriásica I y II). El ensayo de artritis psoriásica I de 24 semanas de duración, incluyó a 313 pacientes adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, y de éstos el 50 % estaban tomando metotrexato. El ensayo de artritis psoriásica II, de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Una vez finalizados ambos estudios, 383 pacientes se incluyeron en un ensayo de extensión abierto, en el que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

No existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de adalimumab en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante, debido al bajo número de pacientes estudiados.

Tabla 16. Respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

	Ensayo de artritis psoriásica I		**Ensayo de artritis psoriásica II**	
Respuesta	**Placebo N = 162**	**Adalimumab N = 151**	**Placebo N = 49**	**Adalimumab N = 51**
ACR 20				
Semana 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Semana 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Semana 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Semana 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Semana 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Semana 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p < 0,001 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo
* p < 0,05 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo
N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo de artritis psoriásica I eran similares con o sin tratamiento concomitante con metotrexato. Las respuestas ACR se mantuvieron en el ensayo de extensión abierto hasta la semana 136.

En los ensayos en artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiográficos. Se obtuvieron radiografias de manos, muñecas y pies al inicio del ensayo y en la semana 24 durante el periodo doble ciego, en el que los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab o con placebo, y también en la semana 48, durante la fase abierta del ensayo en la que todos los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab. Se utilizó un Índice Total de Sharp modificado, que incluía las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no es idéntico al Índice Total de Sharp usado para la artritis reumatoide).

El tratamiento con adalimumab redujo la progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo. Esta reducción fue medida como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado respecto a la situación basal (media ± SD) 0,8 ± 2,5 en el grupo de placebo (en la semana 24) frente a 0,0 ± 1,9, $p < 0,001$, en el grupo de adalimumab (en la semana 48).

De los pacientes en tratamiento con adalimumab que en la semana 48 de tratamiento no mostraron progresión radiográfica respecto a la situación basal (n = 102), el 84% tampoco mostró progresión radiográfica tras 144 semanas de tratamiento. En la semana 24 del ensayo, los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el rendimiento físico comparados con el grupo placebo. Esta mejoría en el rendimiento físico se evaluó con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF 36 (Short Form Health Survey). La mejora en el rendimiento físico continuó durante la fase abierta de extensión del ensayo hasta la semana 136.

Psoriasis

Se valoró la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas (superficie corporal afectada (BSA) ≥ 10 % e índice de gravedad y área de psoriasis (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 o ≥10) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos doble ciego aleatorizados. El 73 % de los pacientes reclutados en los ensayos de psoriasis I y II habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia. Se estudió también la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave con psoriasis de mano y/o pie concomitante que eran candidatos para tratamiento sistémico en un ensayo randomizado doble-ciego (Ensayo de Psoriasis III).

En el ensayo clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1.212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta PASI 75 en la semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, fueron re-aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician´s Global Assesment) abarcó desde "moderado" (53 % de los pacientes incluidos) a "grave" (41 %) o "muy grave" (6 %).

El ensayo clínico Psoriasis II (CHAMPION) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de metotrexato de 7,5 mg que se fue incrementando hasta la semana 12, con un máximo de 25 mg, o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) durante 16 semanas. No se dispone de datos comparativos de adalimumab y metotrexato pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con metotrexato que consiguieron una respuesta superior o igual al PASI 50 a la semana 8 y/o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI inicial era 19,7 y la puntuación PGA inicial comprendía desde "media" (< 1 %) a "moderada" (48 %), a "grave" (46 %) o a "muy grave" (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis Fase 2 y Fase 3 fueron candidatos para ser incluidos en un estudio de extensión abierto, en el que recibieron adalimumab durante al menos 108 semanas adicionales.

En los ensayos de psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la Semana 16 (ver tablas 17 y 18).

Tabla 17. Ensayo Ps I (REVEAL) Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 398 n (%)	**40 mg de adalimumab en semanas alternas N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Aclaramiento total/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro
[b] p < 0,001, adalimumab *versus* Placebo

Tabla 18. Ensayo Ps II (CHAMPION) Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**40 mg de adalimumab en semanas alternas N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Aclaramiento total/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

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

En el ensayo de psoriasis I, el 28 % de pacientes respondedores PASI 75 re-aleatorizados a placebo en la semana 33 experimentaron una "pérdida de respuesta adecuada" (puntuación PASI entre las semanas 33 y 52 resultante en < PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativa a la semana 33), comparado con el 5 % que continuaron con adalimumab (p < 0,001). De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la re-aleatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

Un total de 233 respondedores PASI 75 en las semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el estudio de psoriasis I, y continuaron con adalimumab en el estudio de extensión abierto. Las tasas de respuesta PASI 75 y PGA "sin lesiones" o "mínimas lesiones" en estos pacientes fue de 74,7% y 59,0%, respectivamente, después de 108 semanas de tratamiento abierto (un total de 160 semanas). En un análisis en el cual todos los pacientes que salieron del estudio por efectos adversos o falta de eficacia, o quienes aumentaron la dosis, fueron considerados no respondedores, los índices de respuesta PASI 75 y PGA "sin lesiones" o "mínimas lesiones" después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (total de 160 semanas) fue de 69,6% y 55,7%, respectivamente.

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retirada y re-tratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA "moderado" o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de

estos pacientes experimentó un rebote durante el periodo de retirada. Un total del 76,5% (218/285) de los pacientes que entraron en el periodo de retratamiento tuvieron una respuesta PGA de "sin lesiones" o "mínimas lesiones" después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron o no durante la retirada (69,1% [123/178] y 88,8% [95/107] para los pacientes que recayeron y no recayeron durante la retirada respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada.

El DLQI (Dermatology Life Quality Index – índice de calidad de vida en dermatología) demostró mejoras significativas en la semana 16 respecto al nivel basal comparado con placebo (ensayos I y II) y metotrexato (ensayo II). En el ensayo I las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

En una extensión abierta del ensayo, en aquellos pacientes que habían incrementado la dosis de 40 mg en semanas alternas a 40 mg semanales debido a una respuesta PASI inferior al 50%, 92 de 349 pacientes (26,4 %) y 132 de 349 pacientes (37,8 %) consiguieron respuesta PASI 75 en las semanas 12 y 24, respectivamente.

El ensayo de psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab *versus* placebo en 71 pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave y psoriasis de mano y/o pie. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron adalimumab, obtubieron una PGA de "sin lesiones" a "casi sin lesiones" para manos y/o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6% *versus* 4,3%, respectivamente [P = 0,014]).

En el Ensayo Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver tabla 19). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA ≥ 10% (60 % de los pacientes) y BSA < 10% y ≥ 5% (40 % de los pacientes)).

Tabla 19. Ensayo Ps IV Resultados de eficacia a las semanas 16, 26 y 52

Variable	**Semana 16 Placebo-Control**		**Semana 26 Placebo-Control**		**Semana 52 Abierto**
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p< 0,001, adalimumab vs. placebo					

Los pacientes tratados con adalimumab mostraron mejoría estadísticamente significativa en la semana 26 en comparación con placebo en el DLQI.

Psoriasis pediátrica en placas

La eficacia de adalimumab fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de 114 pacientes pediátricos desde los 4 años de edad con psoriasis crónica en placas grave (definida por un PGA ≥ 4 o un BSA > 20 % ó > 10% con lesiones muy gruesas o con una respuesta PASI ≥ 20 ó ≥ 10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico, helioterapia o fototerapia.

Se administró a los pacientes adalimumab 0,8 mg/kg (hasta 40 mg) o 0,4 mg/kg (hasta 20 mg) en semanas alternas, o metotrexato (MTX) 0,1 - 0,4 mg/kg semanalmente (hasta 25 mg). En la semana 16, el número de pacientes aleatorizados al tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg con respuesta de eficacia positiva (por ejemplo, PASI 75) fue mayor que de los pacientes aleatorizados al tratamiento 0,4 mg/kg en semanas alternas o aquellos con MTX.

Tabla 20. Resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas N=38**
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a] MTX = metotrexato
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfemedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Tras este periodo de tiempo se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones de 52,6% (10 de 19 pacientes).

Durante la fase abierta del estudio, las respuestas PASI 75 y el PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se mantuvieron durante al menos 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos relevantes de seguridad.

Hidradenitis supurativa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) de moderada a grave que eran intolerantes, tenían contraindicación o falta de respuesta a tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadio de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios.

En el estudio HS-I (PIONEER I) se evaluó a 307 pacientes en dos periodos de tratamiento. En el Periodo A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 160 mg, en la semana 0, 80 mg en la semana 2, y 40 mg semanales comenzando en la semana 4 hasta la semana 11. No se permitió el uso concomitante de antibiótico durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el Periodo A fueron re-aleatorizados en el Periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanales, adalimumab 40 mg en semanas alternas o placebo de la semana 12 a la semana 35). Los pacientes aleatorizados a placebo en el Periodo A fueron asignados para recibir adalimumab 40 mg semanales en el Periodo B.

En el estudio HS-II (PIONEER II) se evaluó a 326 pacientes en dos periodos de tratamiento. En el Periodo A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 160 mg, en la semana 0, 80 mg en la semana 2, y 40 mg semanales comenzando en la semana 4 hasta la semana 11. Un 19,3% de los pacientes tenían tratamiento inicial continuado con antibióticos orales durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el Periodo A fueron re-aleatorizados en el Periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanales, adalimumab 40 mg en semanas alternas o placebo de la semana 12 a la semana 35). Los pacientes aleatorizados al grupo placebo en el Periodo A fueron asignados para recibir placebo en el Periodo B.

Los pacientes que participaron en los estudios HS-I y HS-II fueron reclutados en un estudio de extensión abierto en el que se administraba adalimumab 40 mg semanales. La exposición media en toda la población con adalimumab fue de 762 días. Durante los tres estudios los pacientes utilizaron líquido antiséptico tópico a diario.

Respuesta Clínica

Se evaluó la reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes utilizando la Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR, reducción del recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios de al menos un 50% sin incremento en el recuento de abscesos ni incremento en el recuento de fístulas drenantes respecto al inicial). La reducción del dolor cutáneo asociado a la HS se evaluó utilizando una Escala de Evaluación Numérica en los pacientes que entraron al estudio con una puntuación basal al inicio de 3 o más en una escala de 11 puntos.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab *versus* placebo alcanzó el HiSCR en la semana 12. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el Estudio HS-II experimentó una disminución clínicamente relevante en el dolor cutáneo asociado a HS (ver tabla 21). El riesgo de brote de la enfermedad estaba significativamente reducido en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

Tabla 21. Resultados de eficacia a la semana 12, Estudios HS-I y II

	Estudio HS I		**Estudio HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg semanales**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg semanales**
Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)***
≥30% Reducción en el Dolor Cutáneo[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***

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

[a.] De todos los pacientes aleatorizados

[b.] De todos los pacientes con una evaluación inicial de dolor cutáneo asociado a HS ≥ 3, según una Escala de Evaluación Numérica de 0 – 10; 0 = sin dolor cutáneo, 10 = tanto dolor cutáneo como puedas imaginar

El tratamiento con adalimumab 40 mg semanales redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes. En las 12 primeras semanas de tratamiento en los estudios HS-I y HS-II, de manera aproximada dos veces la proporción de pacientes en el grupo de placebo comparado con aquellos en el grupo de adalimumab experimentaron un empeoramiento de abscesos (23,0% *versus* 11,4%, respectivamente) y fístulas drenantes (30,0% *versus* 13,9%, respectivamente).

En la semana 12 se demostraron mejorías superiores desde el inicio comparado con placebo en la calidad de vida relacionada con la salud especifica para piel, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, estudios HS-I y HS-II); la satisfacción global del paciente con el tratamiento farmacológico medida por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento – medicación (TSQM, estudios HS-I y HS-II), y la salud física medida por la puntuación del componente físico de la SF-36 (estudio HS-I).

En la semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanales, la tasa HiSCR en la semana 36 fue superior entre aquellos pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se interrumpió el tratamiento (ver tabla 22).

Tabla 22. Proporción de pacientes[a] que alcanzaron respuesta HiSCR[b] en las semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la semana 12

	Placebo (retirada de tratamiento) N = 73	**Adalimumab 40 mg semanas alternas N = 70**	**Adalimumab 40 mg semanales N = 70**
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a.] Pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanales después de 12 semanas de tratamiento
[b.] Pacientes que cumplieron el criterio especificado en protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como no-respondedores

En aquellos pacientes que tuvieron al menos una respuesta parcial en la semana 12, y que recibieron tratamiento semanal continuo con adalimumab, el índice HiSCR en la semana 48 fue del 68,3% y del 65,1% en la semana 96. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad durante el tratamiento a largo plazo con adalimumab 40 mg semanal durante 96 semanas.

En aquellos pacientes en los que el tratamiento con adalimumab fue retirado en la semana 12 en los estudios HS-I y HS-II, el índice HiSCR alcanzó niveles similares a los observados antes de la retirada 12 semanas después de la reintroducción de adalimumab 40 mg semanales (56,0%).

Hidradenitis supurativa en adolescentes

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia de adalimumab para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice en base a la eficacia demostrada y la relación exposición/respuesta en pacientes adultos con HS y la probabilidad de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología, y los efectos del fármaco sean sustancialmente similares a los de adultos con los mismos niveles de exposición. La seguridad de la dosis recomendada de adalimumab en la población adolescente con HS está basada en el perfil de seguridad del conjunto de indicaciones de adalimumab en pacientes adultos y pediátricos a dosis similares o más frecuentes (ver sección 5.2).

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de adalimumab en más de 1.500 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥220 y ≤450) en ensayos randomizados doble-ciego controlados con placebo. Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI < 150) en dos ensayos, ensayo de enfermedad de Crohn I (CLASSIC I) y ensayo de enfermedad de Crohn II (GAIN). En el ensayo de enfermedad de Crohn I, 299 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF, fueron aleatorizados a uno de los siguientes 4 grupos de tratamiento: placebo en las semanas 0 y 2, 160 mg de adalimumab en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, o bien 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2. En el ensayo de enfermedad de Crohn II, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de adalimumab en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 o bien placebo en las semanas 0 y 2. Los pacientes no-respondedores primarios fueron excluidos de los ensayos y por tanto no fueron evaluados.

En el ensayo de enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. En la semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del ensayo de 56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CDAI ≥ 70) en la semana 4 fueron estratificados y analizados por separado de aquellos que no habían respondido en la semana 4. La reducción de la dosis de corticoesteroides se permitió después de la semana 8.

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la tabla 23.

Tabla 23. Inducción de remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

	Ensayo de enfermedad de Crohn I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			**Ensayo de enfermedad de Crohn II: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab**	
	Placebo N = 74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
Semana 4					
Remisión clínica	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Respuesta clínica (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Todos los p-valores se refieren a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Se observaron incidencias similares de remisión para los regímenes de inducción 160/80 mg y 80/40 mg en la semana 8, siendo los efectos adversos más frecuentes en el grupo 160/80 mg.

En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la tabla 24. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

Las hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la enfermedad se redujeron de forma estadísticamente significativa con adalimumab comparado con placebo en la semana 56.

Tabla 24. Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

	Placebo	**40 mg adalimumab en semanas alternas**	**40 mg adalimumab semanales**
Semana 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remisión clínica	17 %	40 %*	47 %*
Respuesta clínica (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante >=90 días[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semana 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remisión Clínica	12 %	36 %*	41 %*
Respuesta Clínica (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante >=90 días[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

** p < 0,02 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

[a] De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43 % de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab respondió hasta la semana 12, comparado con el 30 % de los pacientes con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no habían respondido en la semana 4 se benefician del tratamiento continuado de mantenimiento hasta la semana 12. El tratamiento continuado pasada la semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Se realizó un seguimiento durante 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del ensayo I de enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los ensayos II u III de enfermedad de Crohn. De estos, 88 y 189 pacientes respectivamente continuaron en remisión clínica. Se mantuvo la respuesta clínica (CR-100) en 102 y 233 pacientes respectivamente.

Calidad de vida

En los ensayos de enfermedad de Crohn I y II, se consiguió una mejora estadísticamente significativa de la puntuación total en el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) específico de la patología, realizado en la semana 4 en pacientes aleatorizados al tratamiento con adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg comparado con placebo. Estos resultados se pudieron reproducir en las semanas 26 y 56 en los grupos de tratamiento con adalimumab comparado con placebo durante el ensayo de enfermedad de Crohn III.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Se valoró adalimumab mediante un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de inducción y mantenimiento con dosis dependientes del peso corporal (< 40 kg o ≥ 40 kg) en 192 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 y 17 (inclusive) años, con enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave definida como una puntuación en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) > 30. Los sujetos tenían que haber fallado a tratamiento convencional (incluyendo un corticoesteroide y/o un inmunomodulador) para EC. Además previamente los sujetos podían haber perido respuesta o sido intolerantes a infliximab.

Todos los sujetos recibieron un tratamiento de inducción abierto con dosis dependientes del peso corporal basal: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 para pacientes ≥ 40 kg, y 80 mg y 40 mg, respectivamente, para pacientes con peso < 40 kg.

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a dosis bajas o a dosis estándar que se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Regimen de manteniemiento

Peso del paciente	Dosis bajas	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg semanas alternas	20 mg semanas alternas
≥ 40 kg	20 mg semanas alternas	40 mg semanas alternas

Resultados de eficacia

La variable principal del estudio fue la remisión clínica en la semana 26, definida como una puntuación en el PCDAI ≤ 10.

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el basal) se presentan en la tabla 26. Las tasas de interrupción de corticosteroides o inmunomoduladores se presentan en la tabla 27.

Tabla 26. Estudio de EC pediátrica PCDAI remisión y respuesta clínica

	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas N = 93	Dosis bajas 20/10 mg semanas alternas N = 95	Valor p*
Semana 26			
Remisión clínica	38,7%	28,4%	0,075
Respuesta clínica	59,1%	48,4%	0,073
Semana 52			
Remisión clínica	33,3%	23,2%	0,100
Respuesta clínica	41,9%	28,4%	0,038

* Valor p para la comparación dosis estándar *versus* dosis baja

Tabla 27. Estudio de EC pediátrica interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas

	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas	Dosis bajas 20/10 mg semanas alternas	Valor p[1]
Interrupción de corticoesteroides	**N= 33**	**N=38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Interrupción de inmunomoduladores[2]	**N=60**	**N=57**	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisión de fistulas[3]	**N=15**	**N=21**	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] Valor p para la comparación dosis estándar *versus* dosis bajas.

[2] El tratamiento con inmunosupresores solo se puede interrumpir en o después de la semana 26 a criterio del investigador si el sujeto cumple los criterios de respuesta clínica.

[3] Definido como cierre de todas las fistulas que fueron drenando desde el basal hasta al menos dos visitas consecutivas post-basal

En ambos grupos de tratamiento se observaron aumentos estadísticamente significativos (mejoras) desde el basal hasta las semanas 26 y 52 en el Índice de Masa Corporal y velocidad de altura.

En ambos grupos de tratamiento se observaron también mejoras estadistica y clínicamente significativas para parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

100 pacientes (n = 100) del estudio de enfermedad de Crohn pediátrica continuaron en una extensión abierta del estudio a largo plazo. Tras 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74,0% de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92,0% de los pacientes (46/50) continuaron en respuesta clínica según PCDAI.

Colitis ulcerosa

La seguridad y eficacia de múltiples dosis de adalimumab se evaluó en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12 con subpuntuación endoscópica de 2 a 3) en ensayos aleatorizados controlados con placebo y doble ciego.

En el estudio UC-I, se aleatorizó a 390 pacientes sin tratamiento previo con el antagonista de TNF que recibieron bien placebo en las semanas 0 y 2; bien 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguidos de 80 mg en la semana 2; o bien 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguidos de 40 mg en la semana 2. Después de la semana 2, los pacientes en ambos brazos de adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas. Se evaluó la remisión clínica (definida como índice Mayo puntuación ≤ 2 con ninguna subpuntuación > 1) en la semana 8.

En el estudio UC-II, se administró a 248 pacientes 160 mg de adalimumab en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y después 40 mg cada dos semanas; y se administró placebo a 246. Se evaluaron los resultados clínicos de la inducción de la remisión en la semana 8 y el mantenimiento de la remisión en la semana 52.

Los pacientes inducidos con 160/80 mg de adalimumab alcanzaron remisión clínica en la semana 8 en mayores porcentajes de forma estadísticamente significativa frente a placebo en el estudio UC-I (18% versus 9% respectivametne, p = 0,031) y en el estudio UC-II (17% versus 9% respectivamente, p = 0,019). En el estudio UC-II, entre aquellos tratados con adalimumab que estaban en remisión en la semana 8, 21/41 (51%) estaban en remisión en la semana 52.

Los resultados del estudio poblacional UC-II se muestran en la tabla 28.

Tabla 28. Respuesta, remisión y curación de la mucosa en el ensayo UC-II (porcentaje de pacientes)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas**
Semana 52	**N=246**	**N=248**
Respuesta Clínica	18%	30%*
Remisión Clínica	9%	17%*
Curación de la Mucosa	15%	25%*
Remisión libre de esteroides ≥ 90 días[a]	6% (N=140)	13% * (N=150)
Semanas 8 y 52		
Respuesta Mantenida	12%	24%**
Remisión Mantenida	4%	8%*
Curación Mantenida de la Mucosa	11%	19%*

La Remisión Clínica es una puntuación Mayo ≤ 2 con ninguna subpuntuación > 1;
La Respuesta Clínica se reduce en una puntuación Mayo respecto al estado basal ≥3 puntos y ≥30%, más una reducción de la subpuntación del sangrado rectal [RBS] ≥1 o una RBS absoluta de 0 ó 1;
*p < 0,05 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo
**p < 0,001 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo
[a] En aquellos que recibían corticoesteroides en estado basal

De aquellos pacientes que respondieron en la semana 8, el 47% estaban en respuesta, el 29% estaban en remisión, el 41% presentaban curación de la mucosa y el 20% estuvieron en remisión libre de esteroides por ≥ 90 días en la semana 52.

Aproximadamente en el 40% de los pacientes del estudio UC-II habían fracasado tratamientos previos anti-TNF con infliximab. La eficacia de adalimumab se redujo en estos pacientes en comparación con los pacientes naïve (sin tratamiento previo) para anti-TNF. Entre los pacientes en los que habían fracasado tratamientos previos anti-TNF en la semana 52 estaban en remisión un 3% con placebo y un 10% con adalimumab.

Los pacientes de los estudios UCI y UC-II tenían la opción de formar parte en una extensión del estudio abierto a largo plazo (UC-III). Después de 3 años de tratamiento con adalimumab, el 75% (301/402) continuaban estando en remisión clínica por puntuación Mayo parcial.

Tasas de hospitalización

Durante las 52 semanas de los estudios UC-I y UC-II, se observaron tasas menores de hospitalizaciones por cualquier causa y de hospitalizaciones relacionadas con la UC en pacientes del brazo de tratamiento con adalimumab comparado con los pacientes del brazo placebo. El número de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo de tratamiento con adalimumab fue de 0,18 por paciente-año *versus* 0,26 por paciente-año en el grupo placebo y las cifras correspondientes para las hospitalizaciones relacionadas con la UC fue de 0,12 por paciente año *versus* 0,22 por paciente-año.

Calidad de vida

En el estudio UC-II, el tratamiento con adalimumab consiguió una mejoría en la puntuación del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ).

Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunosupresor no biológico.

En el estudio UV I se evaluaron 217 pacientes con uveítis activa a pesar del tratamiento con corticoesteroides (prednisona oral a una dosis de entre 10 y 60 mg/día). Al comienzo del estudio todos los pacientes recibieron una dosis estandarizada de 60 mg/día de prednisona durante 2 semanas seguido de una pauta de reducción obligatoria, con una discontinuación completa de corticoesteroides en la semana 15.

En el estudio UV II se evaluaron 226 pacientes con uveítis inactiva que requerían tratamiento crónico basal con corticoesteroides (de 10 a 35 mg/día de prednisona oral) para controlar su enfermedad. Posteriormente los pacientes se sometieron a una pauta de reducción obligatoria con una discontinuación completa de corticoesteroides en la semana 19.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue "tiempo hasta fallo de tratamiento". Se definió el fallo a tratamiento mediante un resultado multi-componente basado en lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas y/o retinianas, grado de celularidad en la cámara anterior (CA), grado de turbidez vítrea (TV) y mejor agudeza visual corregida (MAVC).

Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo a tratamiento en pacientes tratados con adalimumab *versus* aquellos pacientes que recibieron placebo (ver tabla 29). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento *versus* placebo (ver figura 2).

Tabla 29. Tiempo hasta fallo a tratamiento en los estudios UV I y UV II

Análisis Tratamiento	**N**	**Fallo N (%)**	**Tiempo medio hasta fallo (meses)**	**HR[a]**	**95% IC para HR[a]**	**Valor p [b]**
Tiempo hasta fallo a tratamiento hasta o después de la semana 6 en el estudio UV I Análisis primario (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36-0,70	< 0,001
Tiempo hasta fallo a tratamiento hasta o después de la semana 2 en el estudio UV II Análisis primario (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39-0,84	0,004

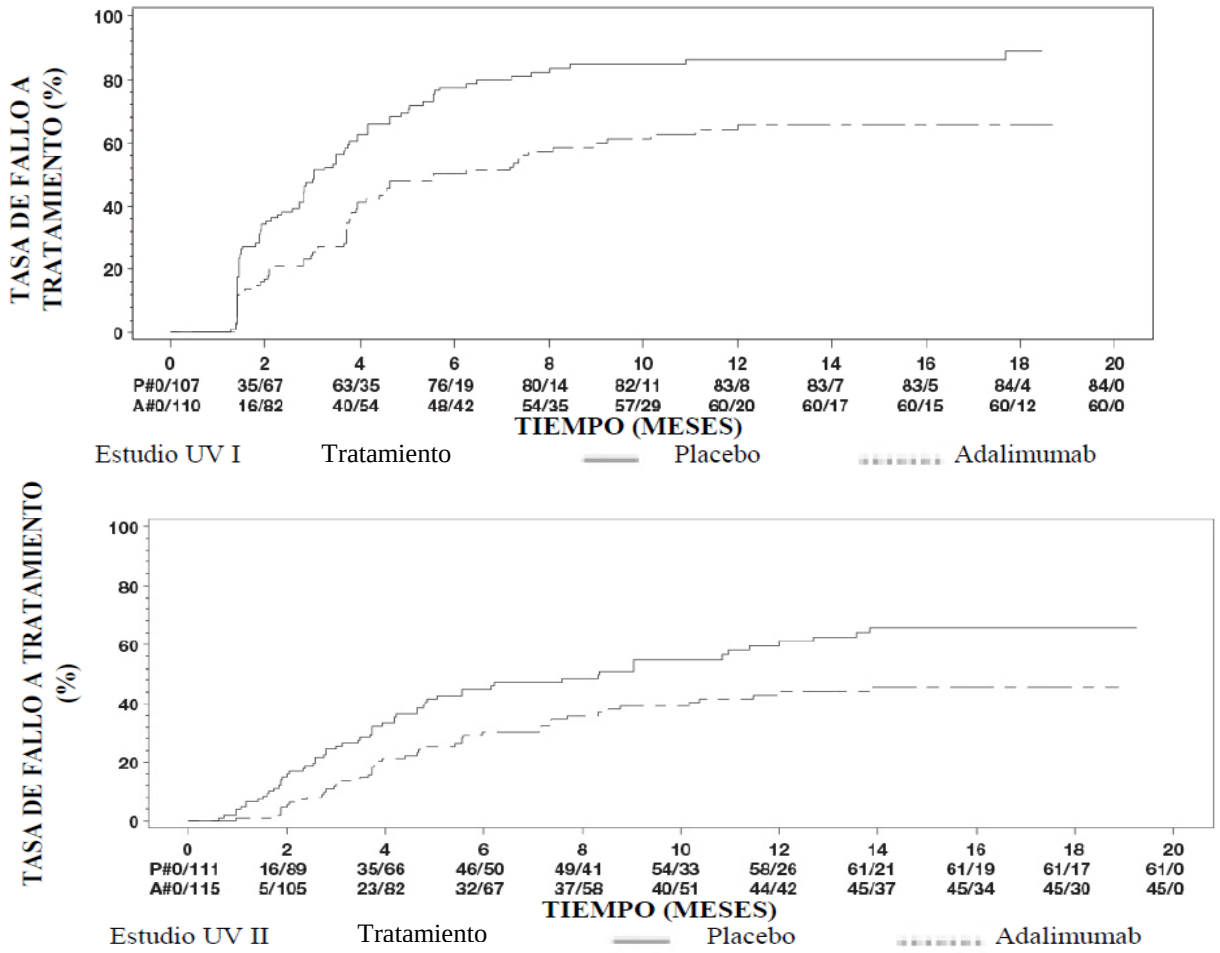
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

[a] HR de adalimumab *versus* placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

[b] Valor p bilateral del test Log Rank.

[c] NE = no estimable. Menos de la mitad de que un sujeto en riesgo tuviera un evento.

Figura 2: curvas de Kaplan-Meier resumiendo el tiempo hasta fallo a tratamiento en o después de la semana 6 (estudio UV I) o de la semana 2 (estudio UV II)



Nota: P# = Placebo (Número de Eventos/Número en Riesgo); A# = Adalimumab (Número de Eventos/Número en Riesgo).

En el estudio UV I se observaron diferencias estadísticamente significativas para cada componente del fallo a tratamiento en favor de adalimumab *versus* placebo. En el estudio UV II, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas para la agudeza visual, pero los otros componentes fueron numéricamente favorables a adalimumab.

De los 417 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los Estudios UV I y UV II, 46 de los sujetos se consideraron no elegibles (p.ej., desarrollaron complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 371 pacientes restantes, 276 pacientes evaluables alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 222 (80,4%) fueron en inactividad (no lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg al día, y 184 (66,7%) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida (< 5 letras de deteriodo) en el 88,4% de los ojos a la semana 78. Entre los pacientes que discontinuaron el estudio antes de la semana 78, el 11% fue debido a efectos adversos, y el 5% fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

Calidad de Vida

Se midieron los resultados notificados por los pacientes respecto a la funcionalidad relacionada con la visión usando el cuestionario NEI VFQ-25. Adalimumab fue numéricamente favorable para la mayoría de las sub-puntuaciones con diferencias medias estadísticamente significativas para visión general, dolor ocular, visión cercana, salud mental, y puntuación total en el estudio UV I, y para visión general y salud mental en el estudio UV II. En los efectos relacionados con la visión, no hubo resultados numéricamente favorables a adalimumab para visión de color en el estudio UV I y para visión de color, visión periférica y visión cercana en el estudio UV II.

Uveítis pediátrica

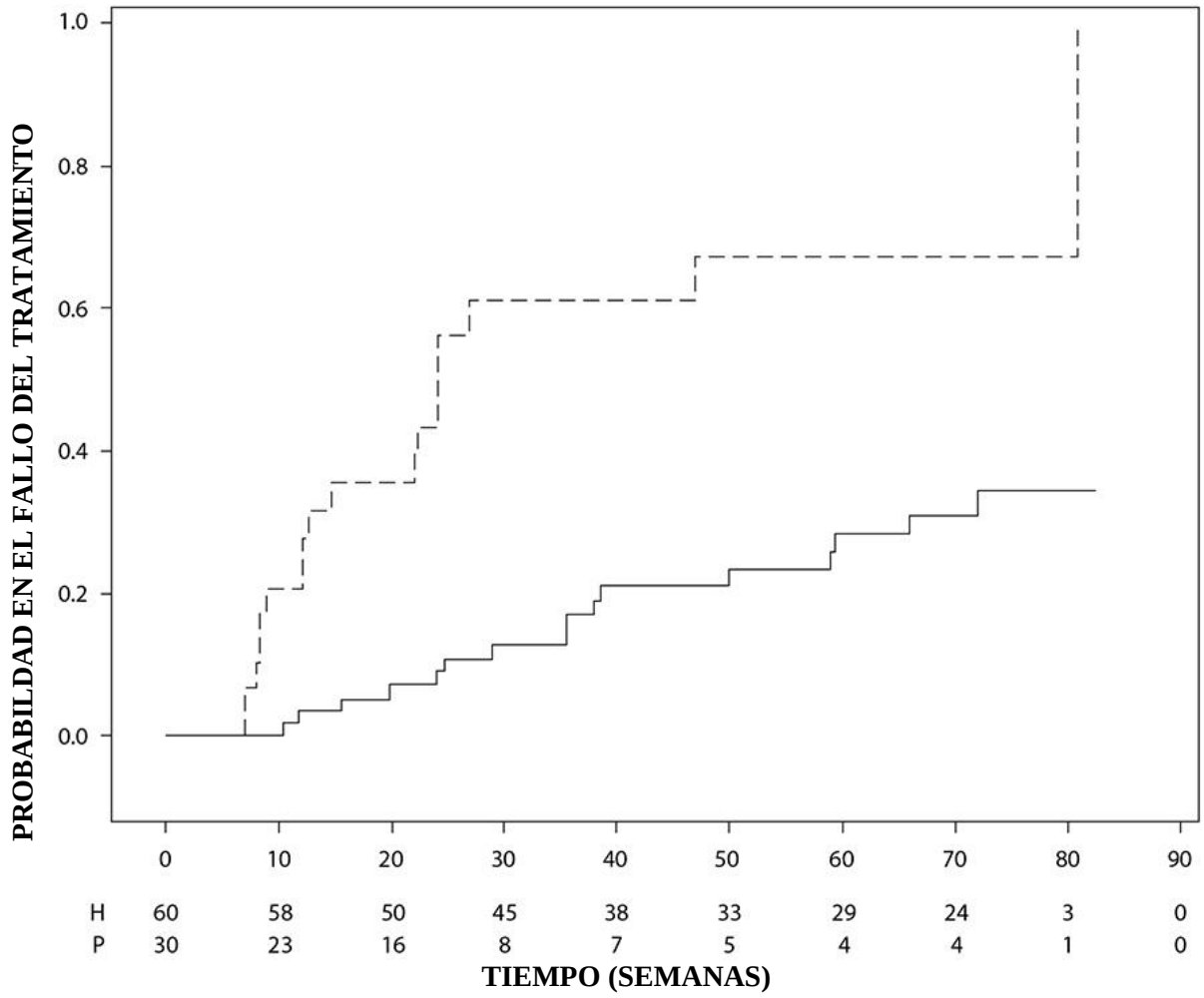
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, o 20 mg de adalimumab (si < 30 kg) o 40 mg de adalimumab (si ≥ 30 kg) en semanas alternas en combinación con su dosis basal de metotrexato.

La variable principal fue "el tiempo hasta fallo del tratamiento". Los criterios determinantes del fallo fueron un empeoramiento o una no mejora mantenida de la inflamación ocular; una mejora parcial con desarrollo de comorbilidades oculares mantenidas; o un empeoramiento de las comorbilidades, impidiendo el uso de medicamentos concomitantes y una suspensión del tratamiento por un largo periodo de tiempo.

Respuesta clínica

Adalimumab retrasó de forma significativa el tiempo hasta fallo del tratamiento en comparación con el placebo (ver figura 3, P < 0,0001 del log rank test). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75% respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo (HR = 0,25 [IC del95%:0,12- 0,49]).

Figure 3: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta el fallo del tratamiento en el estudio de uveítis pediátrica



Nota: P = Placebo (Número en riesgo); H = Adalimumab (Número en riesgo).

Inmunogenicidad

Se pueden formar anticuerpos anti-adalimumab durante el tratamiento con adalimumab. La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un incremento en el aclaramiento y una reducción de la eficacia de adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la incidencia de los efectos adversos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene adalimumab en uno o más grupos de la población pediátrica en colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96 % de las plasmáticas.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado estacionario fue aproximadamente 5 microgramos /ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 microgramos /ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana.

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m^2 (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la semana 20 a la 48) fue 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 %CV) con adalimumab sin metotrexaro concomitante y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a < 4 años o con 4 años y un peso inferior a 15 kg dosificados con 24 mg/m^2 de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2%CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m^2 (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la semana 24) fue de 8,8 ± 6,6 µg/ml para adalimumab sin metotrexaro concomitante y 11,8 ± 4,3 µg/ml con metotrexato concomitante.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la concentración media (±SD) en el estado estacionario en la semana 68 fue de 8,0 ± 4,6 µg/ml.

En pacientes adultos con psoriasis, la media de la concentración en el punto mínimo en el estado estacionario fue de 5 microgramos/ml durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

Tras la administración subcutánea de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media (± DS) de las concentraciones de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 80 mg en la semana 2 se alcazaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml en la semana 2 y la semana 4. La concentración media en el estado estacionario en la semana 12 hasta la semana 36 fue aproximadamente de 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg semanal.

La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Debido a que la exposición a adalilumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas de adalimumab de aproximadamente 5,5 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 microgramos/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg o 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un corte de 40 kg de peso corporal. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la dosis estándar (40/20 mg en semanas alternas) o dosis baja (20/10 mg en semanas alternas). La media (± DS) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue 15,7 ± 6,6 µg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6 ± 6,1 µg/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media (± DS) de la concentración valle de adalimumab en la semana 52 fue de 9,5 ± 5,6 µg/ml para el grupo de la dosis estándar y 3,5 ± 2,2 µg/ml para el grupo de dosis bajas. Se mantuvo la media de las concentraciones valle en los sujetos que continuaron el tratamiento con adalimumab en semanas alternas durante 52 semanas. Para aquellos pacientes en los que se produjo una escalada de dosis del régimen de semanas alternas a semanalmente, la media (± DS) de las concentraciones séricas de adalimumab en la semana 52 fueron 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg semanalmente) y 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg semanalmente).

En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2 se alcanzaron concentraciones plasmáticas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de 8 microgramos/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semanas alternas comenzando en la semana 1, permitió alcanzar concentraciones medias en el estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.

La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo utilizando el modelo farmacocinético de población y la simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis asociada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años. Las exposiciones predecidas indican que en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijo una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas comparado con 40 mg semanal (incluyendo pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescente, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con EC).

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

Basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ARE) se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta PedACR50. La concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta PedACR50 (EC50) fue 3 μg/ml (IC del 95 % IC: 1-6 μg/ml).

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriásicas crónicas graves se establecieron por PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas, respectivamente. PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab ambas con un EC50 aparente de aproximadamente 4,5 μg/ml (IC del 95 % IC 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1.300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única, a dosis repetidas y genotoxicidad.

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal/perinatal en monos cinomolgos con dosis de 0,30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo ni estudios de carcinogénesis ni de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad postnatal con adalimumab debido a la falta de modelos apropiados para estudiar un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF del roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Sacarosa
Polisorbato 80
Hidroxido sódico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C).
No congelar.
Conservar AMGEVITA dentro del embalaje para protegerlo de la luz.

La jeringa precargada o la pluma precargada se puede almacenar a una temperatura maxima de 25ºC durante un periodo de hasta 14 días. La jeringa precargada o la pluma precargada se tienen que proteger de la luz y desechar si no se usan dentro de este periodo de 14 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
0,4 ml de solución en jeringa precargada (vidrio tipo I) con un émbolo (goma de bromobutilo) y una aguja de acero inoxidable con protector de aguja (elastómero termoplástico). El capuchón de la aguja de la jeringa precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex) (ver sección 4.4).

Tamaño de envase de una jeringa precargada.

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
0,8 ml de solución en jeringa precargada (vidrio tipo I) con un émbolo (goma de bromobutilo) y una aguja de acero inoxidable con protector de aguja (elastómero termoplástico). El capuchón de la aguja de la jeringa precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex) (ver sección 4.4).

Tamaño de envases de una, dos, cuatro o envase múltiple de seis (3x2) jeringas precargadas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada
0,8 ml de solución inyectable en pluma precargada para uso del paciente que contiene una jeringa precargada (vidrio tipo I). La pluma es de un solo uso, un dispositivo manual, inyectable, mecánico, desechable. El capuchón de la aguja de la pluma precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex) (ver sección 4.4).

Tamaño de envases de una, dos, cuatro o envase múltiple de seis (3x2) plumas precargadas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Se proporcionan instrucciones detalladas de uso en el prospecto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/16/1164/001 – 1 envase
AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/16/1164/002 – 1 envase
EU/1/16/1164/003 – 2 envase
EU/1/16/1164/004 – 4 envase
EU/1/16/1164/005 – 6 (3x2) envase múltiple
AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada
EU/1/16/1164/006 – 1 envase
EU/1/16/1164/007 – 2 envase
EU/1/16/1164/008 – 4 envase
EU/1/16/1164/009 – 6 (3x2) envase múltiple

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 marzo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detalla de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico
Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Las tarjetas de información para el Paciente (adultos y pediátricos) contienen los siguientes elementos clave:

- infecciones, incluyendo tuberculosis
- cáncer
- trastorno del sistema nervioso
- vacunas

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 20 mg de adalimumab en 0,4 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 jeringa precargada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
No agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1164/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AMGEVITA 20 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

AMGEVITA 20 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 jeringa precargada.
2 jeringas precargadas.
4 jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
No agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1164/002 1 envase
EU/1/16/1164/003 2 envase
EU/1/16/1164/004 4 envase

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA JERINGA PRECARGADA (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
2 jeringas precargadas. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
No agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1164/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg jeringa

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MÚLTIPLE DE LA JERINGA PRECARGADA (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
No agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1164/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

AMGEVITA 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 pluma precargada SureClick.
2 plumas precargadas SureClick.
4 plumas precargadas SureClick.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
No agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1164/006 1 envase
EU/1/16/1164/007 2 envase
EU/1/16/1164/008 4 envase

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA PLUMA PRECARGADA (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
2 plumas precargadas SureClick. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
No agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1164/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg pluma

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MÚLTIPLE DE LA PLUMA PRECARGADA (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) plumas precargadas SureClick.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
No agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1164/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

AMGEVITA 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le dará una **tarjeta de información para el paciente,** que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con AMGEVITA. Conserve esta **tarjeta de información para el paciente.**
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es AMGEVITA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar AMGEVITA
3. Cómo usar AMGEVITA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AMGEVITA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es AMGEVITA y para qué se utiliza

AMGEVITA contiene como sustancia activa adalimumab.

AMGEVITA está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- Artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil poliarticular
- Artritis asociada a entesitis
- Espondilitis anquilosante
- Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de esponsilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Psoriasis en placas
- Hidradenitis supurativa
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveítis no infecciosa

La sustancia activa de AMGEVITA, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas

arriba. Mediante el ataque al TNFα, AMGEVITA disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

AMGEVITA se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que la respuesta a estos medicamentos no sea suficiente, se le administrará AMGEVITA para tratar su artritis reumatoide.

AMGEVITA también puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva sin tratamiento previo con metotrexato.

AMGEVITA reduce el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejora el rendimiento físico.

Habitualmente AMGEVITA se usa junto con metotrexato. Si su médico determina que el metotrexato no es apropiado, AMGEVITA puede administrarse solo.

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son enfermedades inflamatorias.

AMGEVITA se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes a partir de los 2 años de edad y la artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de los 6 años de edad. Puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá AMGEVITA para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular o artritis asociada a entesitis.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante son enfermedades inflamatorias que afectan a la columna vertebral.

AMGEVITA se utiliza para tratar la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante en adultos. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos y si no responde suficientemente a esos medicamentos, recibirá AMGEVITA para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una inflamación de las articulaciones asociada con la psoriasis.

AMGEVITA se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. AMGEVITA reduce el daño articular que produce la enfermedad en el cartílago y en el hueso y mejora el rendimiento físico.

Psoriasis en placas en adultos y niños

La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la

psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

AMGEVITA se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. AMGEVITA también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel crónica y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

AMGEVITA se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. AMGEVITA puede reducir el número de nódulos y abscesos, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá AMGEVITA.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo.

AMGEVITA se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá AMGEVITA para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

AMGEVITA se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si usted no responde bien a estos medicamentos, le recetarán AMGEVITA para reducir los signos y los síntomas de su enfermedad.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta ciertas partes del ojo.

AMGEVITA se utiliza para tratar
- Adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta la zona posterior del ojo.
- Niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). AMGEVITA actúa reduciendo esta inflamación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar AMGEVITA

No use AMGEVITA:

- si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa (ver "Advertencias y precauciones"). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- si padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio (ver "Advertencias y precauciones").

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar AMGEVITA:

- Si notase una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de AMGEVITA y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con AMGEVITA. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con AMGEVITA podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otras infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con AMGEVITA.

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con AMGEVITA. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en su **tarjeta de información para el paciente**. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

- Avise a su médico si reside o viaja por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son endémicas.

- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. AMGEVITA puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con AMGEVITA. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con AMGEVITA. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está tomando AMGEVITA. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con AMGEVITA.

- Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con AMGEVITA. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con AMGEVITA. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que los niños actualicen su calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA. Si recibe AMGEVITA mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de AMGEVITA durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de AMGEVITA durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con AMGEVITA, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece de problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe seguir tomando AMGEVITA.

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático), y leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con AMGEVITA el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con AMGEVITA. Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise

a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.

- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

- En raras ocasiones el tratamiento con AMGEVITA podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de este medicamento, su médico o farmacéutico debe registrar el nombre y el número de lote del medicamento administrado en su historia clínica. En el caso que se le solicite esta información en un futuro, usted también puede tomar nota de estos detalles.

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar AMGEVITA.

- No administre AMGEVITA a niños con artritis idiopática juvenil poliarticular menores de 2 años.

Uso de AMGEVITA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

AMGEVITA se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro), esteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

No debe utilizar AMGEVITA junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con AMGEVITA.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- AMGEVITA debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con AMGEVITA durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con AMGEVITA.
- AMGEVITA puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza AMGEVITA mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de AMGEVITA durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de AMGEVITA sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de tomar AMGEVITA.

AMGEVITA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Como usar AMGEVITA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

AMGEVITA se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). La dosis normal en adultos con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg administrados en semanas alternas como dosis única.

En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de AMGEVITA. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, AMGEVITA puede administrarse solo.

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con AMGEVITA, su médico puede decidir darle 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular

Niños y adolescentes desde 2 años de edad con 10 kg de peso hasta 30 kg

La dosis recomendada de AMGEVITA es de 20 mg en semanas alternas.

Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es de 40 mg administrados en semanas alternas.

Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis

Niños y adolescentes desde 6 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg

La dosis recomendada de AMGEVITA es 20 mg en semanas alternas.

Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es 40 mg en semanas alternas.

Adultos con psoriasis en placas

La posología normal en adultos con psoriasis en placas consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose AMGEVITA durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con psoriasis en placas

Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg

La dosis recomendada de AMGEVITA es una dosis inicial de 20 mg seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.

Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Adultos con hidradenitis supurativa

La pauta de dosificación habitual para la hidradenitis supurativa es de una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, según se lo haya recetado su médico. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Adultos con enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después, y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adolescentes con hidradenitis supurativa a partir de 12 a 17 años de edad, con un peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después. Si tiene una respuesta inadecuada a AMGEVITA 40 mg en semanas alternas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales 80 mg cada dos semanas.

Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso inferior a 40 kg

La pauta de dosificación habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más

La pauta de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con colitis ulcerosa

La posología normal de AMGEVITA en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días seguidos) seguidas de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después, y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con uveítis no infecciosa

La dosis habitual en adultos con uveítis no infecciosa es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose AMGEVITA durante el tiempo que le haya indicado su médico.

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de AMGEVITA. AMGEVITA también se puede administrar sólo.

Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa

Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso menor a 30 kg

La dosis habitual de AMGEVITA es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual.

Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más

La dosis habitual de AMGEVITA es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual.

Forma y vía de administración

AMGEVITA se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Si usa más AMGEVITA del que debe

Si accidentalmente se inyecta AMGEVITA con más frecuencia que la pautada por su médico, informe de ello a su médico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar AMGEVITA

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de AMGEVITA tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con AMGEVITA

La decisión de dejar de usar AMGEVITA debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 4 meses después de la última inyección de AMGEVITA.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos
- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos
- signos de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio;
- tos;
- hormigueo;
- entumecimiento;
- visión doble;
- debilidad en brazos o piernas;
- una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal;
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor muscular.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastrointeritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones orales (incluyendo infección dental y úlceras bucales);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo;
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas;
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema;
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer;
- cáncer que afecta al sistema linfático;
- melanoma;
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía;
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado;
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal;
- hepatitis;
- reactivación del virus de la hepatitis B;

- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (los síntomas tempranos incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido);
- edema facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (inflamación de la piel localizada);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

Desconocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados con adalimumab no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de AMGEVITA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de EXP o CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Puede almacenar una jeringa precargada individual de AMGEVITA a temperaturas hasta un máximo de 25°C durante un periodo máximo de 14 días. La jeringa precargada debe estar protegida de la luz y debe desecharse si no se usa durante un período de 14 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AMGEVITA
- El principio activo es adalimumab. Cada jeringa precargada contiene 20 mg de adalimumab en 0,4 ml de solución o 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

AMGEVITA es una solución transparente de incolora a ligeramente amarillenta.

Cada envase contiene 1 jeringa precargada de 20 mg de un solo uso (con un émbolo amarillo).
Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 jeringas precargadas de 40 mg de un solo uso (con un émbolo azul).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

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

Fabricante
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento, dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Orion Pharma
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

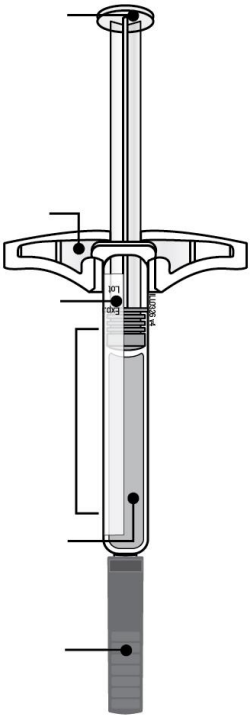
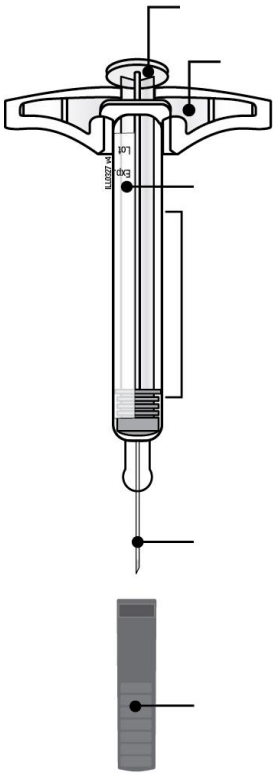
Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Instrucciones de uso:
AMGEVITA jeringa precargada de un solo uso
Vía subcutánea

Guía de los componentes

Antes de usar	**Después de usar**
 Émbolo Alas Etiqueta y fecha de caducidad Cuerpo de la jeringa Medicamento Capuchón de la aguja colocado	 Émbolo usado Alas Etiqueta y fecha de caducidad Cuerpo de la jeringa usado Aguja usada Capuchón de la aguja retirado

Importante: La aguja está en el interior

Importante

Antes de utilizar la jeringa precargada de AMGEVITA, lea esta información importante:

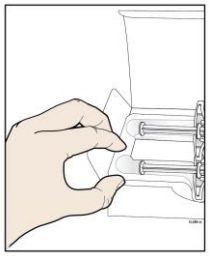
Usar la jeringa precargada de AMGEVITA

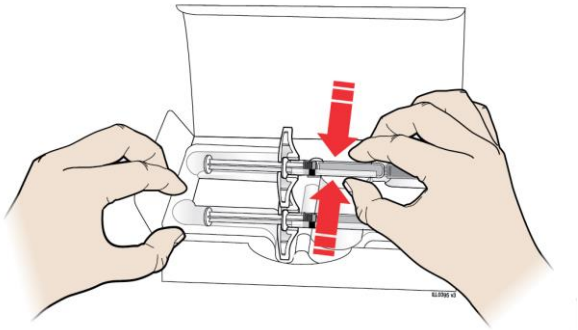
- Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos usted o su cuidador haya recibido formación del profesional sanitario que lo atiende.
- **No** use la jeringa precargada de AMGEVITA si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la jeringa precargada de AMGEVITA esté roto aunque no pueda ver la rotura. Use una jeringa precargada de AMGEVITA nueva.
- El capuchón de la aguja de la jeringa precargada de AMGEVITA está fabricado con caucho natural, que contiene látex. Informe a su profesional sanitario si es alérgico al látex.

Paso 1: Preparación

A.	Saque del envase el número de jeringas precargadas de AMGEVITA que necesita.

Coja la jeringa por el cuerpo de la jeringa para sacarla de la bandeja.





Coja por aquí

Coloque su dedo o pulgar en el borde de la bandeja para asegurarlo cuando retire la jeringa.

Vuelva a meter en la nevera el envase original con las jeringas sin usar.

Por motivos de seguridad:

- **No** coja la jeringa por el émbolo.
- **No** coja la jeringa por el capuchón de la aguja.
- **No** retire el capuchón de la aguja hasta que esté listo para la inyección.
- **No** retire las alas. Forman parte de la jeringa.

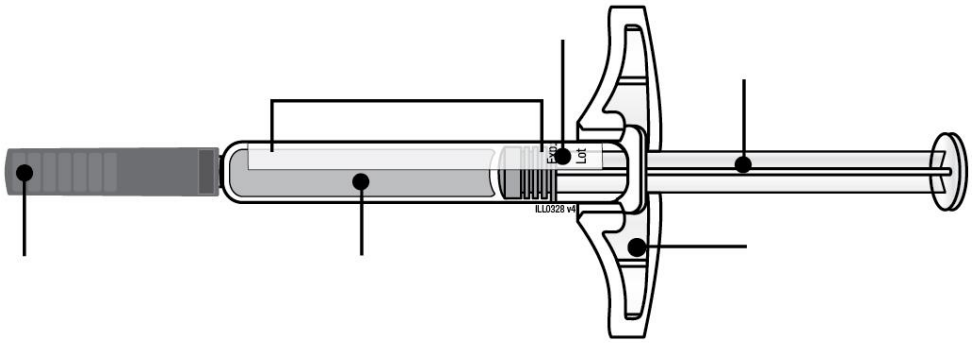
Para una inyección más confortable, deje la jeringa a temperatura ambiente entre **15 a 30** minutos antes de aplicar la inyección.

- **No** vuelva a colocar la jeringa en la nevera una vez haya alcanzado la temperatura ambiente.
- **No** intente calentar la jeringa utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- **No** deje la jeringa bajo la luz directa del sol.
- **No** agite la jeringa.

Importante: Sujete siempre la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa.

B.	Inspeccione la jeringa precargada de AMGEVITA.

Cuerpo de la jeringa | Etiqueta con la fecha de caducidad | Émbolo



Capuchón de la aguja colocado | Medicamento | Alas

Sujete siempre la jeringa precargada por el cuerpo de jeringa.

Compruebe que el medicamento contenido en la jeringa sea transparente y entre incoloro y ligeramente amarillento.

- **No** utilice la jeringa si:
  - El medicamento está turbio o decolorado o contiene copos o partículas.
  - Alguno de sus compenentes parece agrietado o roto.
  - El capuchón de la aguja no está o está suelto.
  - Ha expirado la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

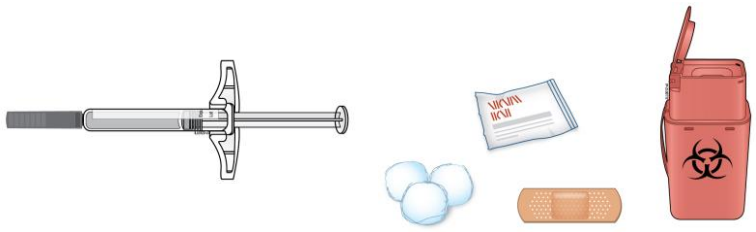
En cualquiera de estos casos, utilice una jeringa nueva.

C.	Reúna todos los materiales que necesita para la(s) inyección(es).

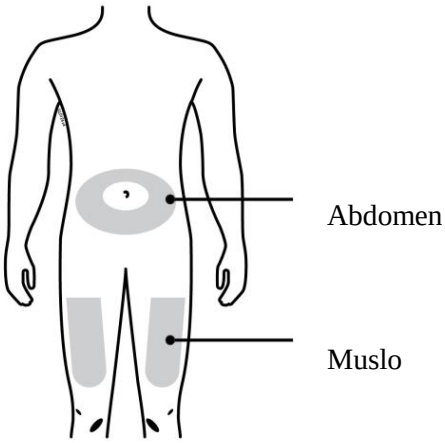
Lávese bien las manos con agua y jabón.
Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque una jeringa precargada nueva.

Además, necesitará estos items adicionales, ya que no están incluidos en el envase:

- Toallitas con alcohol
- Un algodón o una gasa
- Una tirita
- Un contenedor para desechar objetos punzantes



D.	Prepare y limpie la(s) zona(s) de inyección.



Puede utilizar:

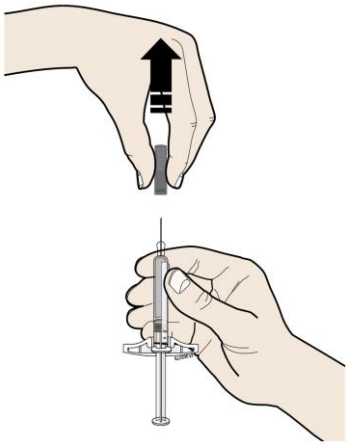
- Muslo
- Abdomen, excepto la zona de 5 centímetros alrededor del ombligo

Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **No** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
- Si quiere volver a usar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.
  - **No** aplique las inyecciones en zonas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite inyectar en las zonas con cicatrices o estrías.
- Si tiene psoriasis, debe evitar inyectarse directamente en la lesión o piel levantada, espesa, enrojecida o escamosa.

Paso 2: Prepárese

E.	Cuando esté preparado para la inyección, tire del capuchón de la aguja en línea recta alejándolo del cuerpo.

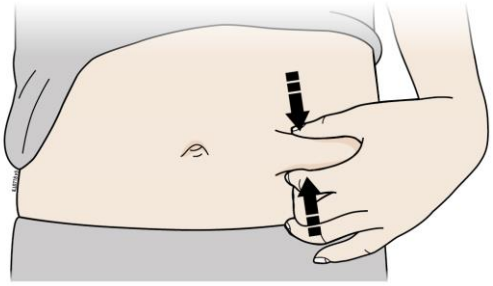


Es normal que en la punta de la aguja haya una gota de líquido.

- **No** retuerza o doble el capuchón de la aguja.
- **No** vuelva a poner el capuchón de la aguja en la jeringa.
- **No** retire el capuchón de la jeringa hasta que esté listo para la inyección.

Importante: Tire el capuchón de la aguja en el contenedor para desechar objetos punzantes proporcionado.

F.	Pellizque la zona de inyección para crear una superficie firme.

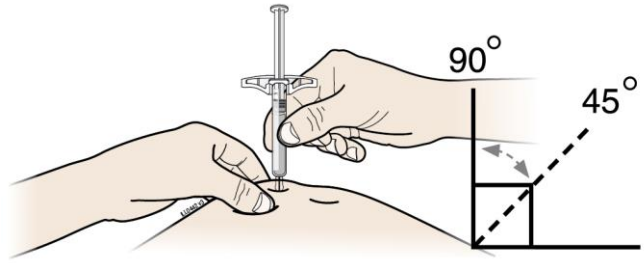


Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unos 5 centímetros de ancho.

Importante: Mantenga la piel pellizcada durante la inyección.

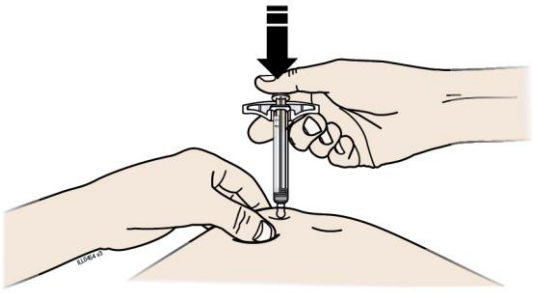
Paso 3: Inyecte

G.	Mantenga la piel pellizcada. Con el capuchón de la aguja retirado, inserte la aguja en la piel con un ángulo de entre 45 y 90 grados.

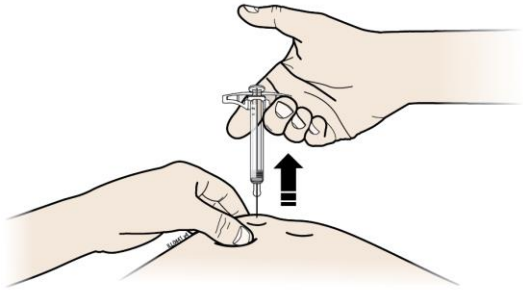


No ponga el dedo en el émbolo mientras inserta la aguja.

H.	Lentamente y ejerciendo una presión constante, empuje el émbolo del todo hasta que no se mueva más.



I.	Cuando haya acabado, retire el pulgar y saque con cuidado la jeringa de la piel.



Paso 4: Terminar

J.	Deseche la jeringa usada y el capuchón de la aguja.

- **No** vuelva a utilizar la jeringa usada.
- **No** utilice el medicamento que pueda quedar en la jeringa usada.
- Deposite la jeringa usada de AMGEVITA en un contenedor para desechar objetos punzantes inmediatamente tras su uso. **No** tire la jeringa a la basura.
- Pregunte a su médico o farmacéutico cómo eliminar correctamente las jeringas. Es posible que exista una normativa local al respecto.
- **No** recicle la pluma precargada o el contenedor para desechar objetos punzantes, o tirarlos a la basura.

Importante: Mantenga el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

K.	Examine el lugar de la inyección.
Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. **No** frote el lugar de la inyección. Aplique una tirita si es necesario.	

Prospecto: Información para el paciente

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le dará una **tarjeta de información para el paciente**, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con AMGEVITA. Conserve esta **tarjeta de información para el paciente**.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es AMGEVITA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar AMGEVITA
3. Cómo usar AMGEVITA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AMGEVITA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es AMGEVITA y para qué se utiliza

AMGEVITA contiene como sustancia activa adalimumab.

AMGEVITA está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- Artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil poliarticular
- Artritis asociada a entesitis
- Espondilitis anquilosante
- Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de esponsilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Psoriasis en placas
- Hidradenitis supurativa
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveítis no infecciosa

La sustancia activa de AMGEVITA, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNFα, AMGEVITA disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

AMGEVITA se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que la respuesta a estos medicamentos no sea suficiente, se le administrará AMGEVITA para tratar su artritis reumatoide.

AMGEVITA también puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva sin tratamiento previo con metotrexato.

AMGEVITA reduce el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejora el rendimiento físico.

Habitualmente AMGEVITA se usa junto con metotrexato. Si su médico determina que el metotrexato no es apropiado, AMGEVITA puede administrarse solo.

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son enfermedades inflamatorias.

AMGEVITA se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes a partir de los 2 años de edad y la artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de los 6 años de edad. Puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá AMGEVITA para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular o artritis asociada a entesitis.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante son enfermedades inflamatorias que afectan a la columna vertebral.

AMGEVITA se utiliza para tratar la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante en adultos. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos y si no responde suficientemente a esos medicamentos, recibirá AMGEVITA para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una inflamación de las articulaciones asociada con la psoriasis.

AMGEVITA se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. AMGEVITA reduce el daño articular que produce la enfermedad en el cartílago y en el hueso y mejora el rendimiento físico.

Psoriasis en placas en adultos y niños

La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

AMGEVITA se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. AMGEVITA también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel crónica y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

AMGEVITA se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. AMGEVITA puede reducir el número de nódulos y abscesos, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá AMGEVITA.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo.

AMGEVITA se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá AMGEVITA para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

AMGEVITA se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si usted no responde bien a estos medicamentos, le recetarán AMGEVITA para reducir los signos y los síntomas de su enfermedad.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta ciertas partes del ojo.

AMGEVITA se utiliza para tratar
- Adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta la zona posterior del ojo.
- Niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). AMGEVITA actúa reduciendo esta inflamación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar AMGEVITA

No use AMGEVITA:

- si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa (ver "Advertencias y precauciones"). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- si padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio (ver "Advertencias y precauciones").

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar AMGEVITA:

- Si notase una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de AMGEVITA y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con AMGEVITA. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con AMGEVITA podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otras infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con AMGEVITA.

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con AMGEVITA. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en su **tarjeta de información para el paciente**. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

- Avise a su médico si reside o viaja por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son endémicas.

- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. AMGEVITA puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con AMGEVITA. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con AMGEVITA. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está tomando AMGEVITA. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con AMGEVITA.

- Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con AMGEVITA. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con AMGEVITA. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que los niños actualicen su calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA. Si recibe AMGEVITA mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de AMGEVITA durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de AMGEVITA durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con AMGEVITA, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece de problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe seguir tomando AMGEVITA.

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático), y leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con AMGEVITA el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con AMGEVITA. Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise

a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.

- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

- En raras ocasiones el tratamiento con AMGEVITA podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de este medicamento, su médico o farmacéutico debe registrar el nombre y el número de lote del medicamento administrado en su historia clínica. En el caso que se le solicite esta información en un futuro, usted también puede tomar nota de estos detalles.

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar AMGEVITA.

- No administre AMGEVITA a niños con artritis idiopática juvenil poliarticular menores de 2 años.

Uso de AMGEVITA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

AMGEVITA se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro), esteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

No debe utilizar AMGEVITA junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con AMGEVITA.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- AMGEVITA debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con AMGEVITA durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con AMGEVITA.
- AMGEVITA puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza AMGEVITA mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de AMGEVITA durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de AMGEVITA sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de tomar AMGEVITA.

AMGEVITA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Como usar AMGEVITA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

AMGEVITA se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). La dosis normal en adultos con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg administrados en semanas alternas como dosis única.

En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de AMGEVITA. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, AMGEVITA puede administrarse solo.

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con AMGEVITA, su médico puede decidir darle 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular

Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es 40 mg administrados en semanas alternas.

Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis

Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es 40 mg en semanas alternas.

Adultos con psoriasis en placas

La posología normal en adultos con psoriasis en placas consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose AMGEVITA durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con psoriasis en placas

Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 30 kg de peso o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Adultos con hidradenitis supurativa

La pauta de dosificación habitual para la hidradenitis supurativa es de una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, según se lo haya recetado su médico. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Adolescentes con hidradenitis supurativa a partir de 12 a 17 años de edad, con un peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de AMGEVITA es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después. Si tiene una respuesta inadecuada a AMGEVITA 40 mg en semanas alternas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Adultos con enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), inicialmente, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después, y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso inferior a 40 kg

La pauta de dosificación habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

La pluma precargada de 40 mg no puede ser usada para la dosis de 20 mg. Está disponible una *jeringa* precargada de 20 mg para la dosis de 20 mg.

Niños y adolescentes desde 6 a 17 años con peso de 40 kg o más

La pauta de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con colitis ulcerosa

La posología normal de AMGEVITA en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días seguidos) seguidas de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después, y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con uveítis no infecciosa

La dosis habitual en adultos con uveítis no infecciosa es una dosis inicial de 80 mg, (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose AMGEVITA durante el tiempo que le haya indicado su médico.

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de AMGEVITA. AMGEVITA también se puede administrar sólo.

Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa

Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso menor a 30 kg

La dosis habitual de AMGEVITA es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su médico puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual.

La pluma precargada de 40 mg no puede ser usada para la dosis de 20 mg. Está disponible una *jeringa* precargada de 20 mg para la dosis de 20 mg.

Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más

La dosis habitual de AMGEVITA es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su médico puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual.

Forma y vía de administración

AMGEVITA se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Si usa más AMGEVITA del que debe

Si accidentalmente se inyecta AMGEVITA con más frecuencia que la pautada por su médico, informe de ello a su médico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar AMGEVITA

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de AMGEVITA tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con AMGEVITA

La decisión de dejar de usar AMGEVITA debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 4 meses después de la última inyección de AMGEVITA.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos
- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos
- signos de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio;
- tos;
- hormigueo;
- entumecimiento;
- visión doble;
- debilidad en brazos o piernas;
- una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal;
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor muscular.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones orales (incluyendo infección dental y úlceras bucales);
- infecciones en el sistema reproductor;

- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo;
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas;
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema;
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);

- cáncer;
- cáncer que afecta al sistema linfático;
- melanoma;
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía;
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado;
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal;
- hepatitis;
- reactivación del virus de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (los síntomas tempranos incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido);
- edema facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;

- angioedema (inflamación de la piel localizada);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

Desconocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados con adalimumab no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de AMGEVITA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de EXP o CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Puede almacenar una pluma precargada individual de AMGEVITA a temperaturas hasta un máximo de 25°C durante un periodo máximo de 14 días. La pluma precargada debe estar protegida de la luz y debe desecharse si no se usa durante un período de 14 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AMGEVITA
- El principio activo es adalimumab. Cada pluma contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

AMGEVITA es una solución transparente de incolora a ligeramente amarillenta.

Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 plumas precargadas SureClick de un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

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

Fabricante
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento, dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Orion Pharma
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

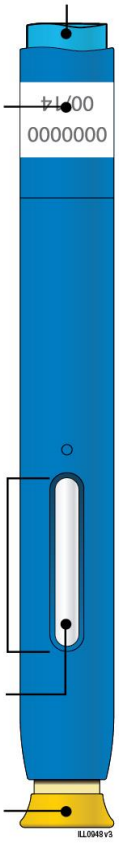
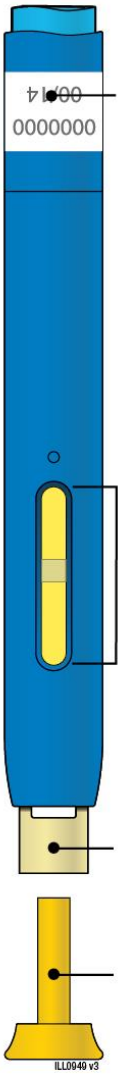
Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Instrucciones de uso:
AMGEVITA pluma precargada SureClick de un solo uso
Vía subcutánea

Guía de los componentes

Antes de usar	**Después de usar**
Botón azul de inicio Fecha de caducidad Ventana Medicamento Capuchón Amarillo colocado 	Fecha de caducidad Ventana amarilla (inyección completa) Protector de seguridad amarillo Capuchón Amarillo retirado 

Importante: La aguja está en el interior

Importante

Antes de utilizar la pluma precargada de AMGEVITA, lea esta información importante:

Usar su pluma precargada de AMGEVITA

- Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos que usted o su cuidador haya recibido formación del profesional sanitario que lo atiende.
- **No** use la pluma precargada de AMGEVITA si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la pluma precargada de AMGEVITA esté roto aunque no pueda ver la rotura. Use una pluma precargada de AMGEVITA nueva.
- El capuchón de la aguja de la pluma precargada de AMGEVITA está fabricado con caucho natural, que contiene látex. Informe a su profesional sanitario si es alérgico al látex.

Paso 1: Preparación

A.	Saque una pluma precargada de AMGEVITA del envase.

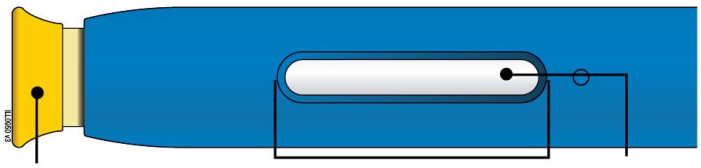
Levante con cuidado y en línea recta la pluma precargada para sacarla de la caja.

Vuelva a meter en la nevera el envase original con las plumas precargadas sin usar.

Para una inyección más confortable, deje la pluma precargada a temperatura ambiente entre **15 a 30** minutos antes de aplicar la inyección.

- **No** vuelva a colocar la pluma precargada en la nevera una vez haya alcanzado la temperatura ambiente.
- **No** intente calentar la pluma precargada utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- **No** agite la pluma precargada.
- **No** retire el capuchón amarillo de la pluma precargada antes de tiempo.

B.	Inspeccciones la pluma precargada de AMGEVITA.



Capuchón amarillo colocado | Ventana | Medicamento

Asegúrese de que el medicamento de la ventana sea transparente y entre incoloro y ligeramente amarillento.

- **No** use la pluma precargada si:
  - El medicamento está turbio o decolorado, o contiene copos o partículas.
  - Algún componente está agrietado o roto.
  - La pluma precargada ha caído en una superficie dura.
  - El capuchón amarillo no está o está suelto.
  - Ha expirado la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

En cualquiera de estos casos, utilice una pluma precargada nueva.

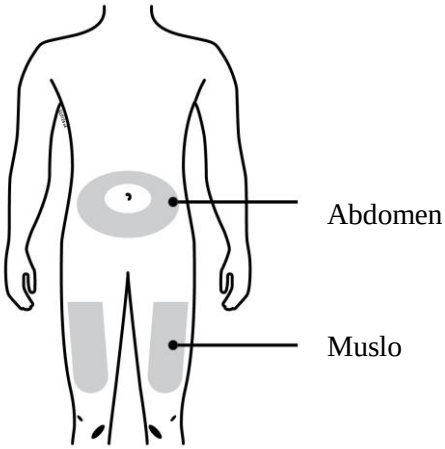
C.	Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.

Lávese bien las manos con agua y jabón.
Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque una pluma precargada nueva.

Además, necesitará estos items adicionales, ya que no están incluidos en el envase:

- Toallitas con alcohol
- Un algodón o una gasa
- Una tirita
- Un contenedor para desechar objetos punzantes

D.	Prepare y limpie la zona de inyección.



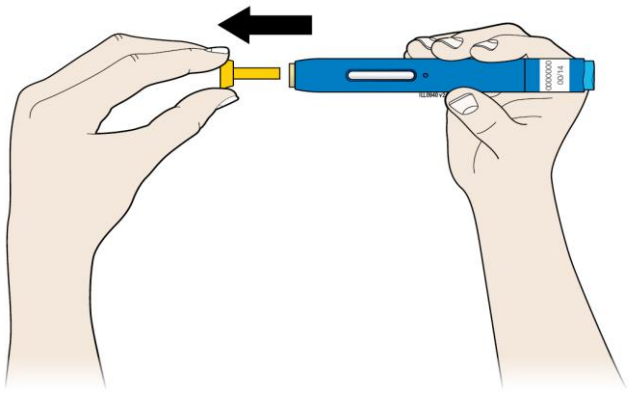
Puede utlizar:

- Muslo
- Abdomen, excepto la zona de 5 centímetros alrededor del ombligo

Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **No** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
- Si quiere volver a usar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.
  - **No** aplique las inyecciones en zonas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite inyectar en las zonas con cicatrices o estrías.
- Si tiene psoriasis, debe evitar inyectarse directamente en la lesión o piel levantada, espesa, enrojecida o escamosa.

Paso 2: Prepárese	
E.	Saque el capuchón amarillo, tirando de él en línea recta, únicamente cuando esté listo para la inyección.

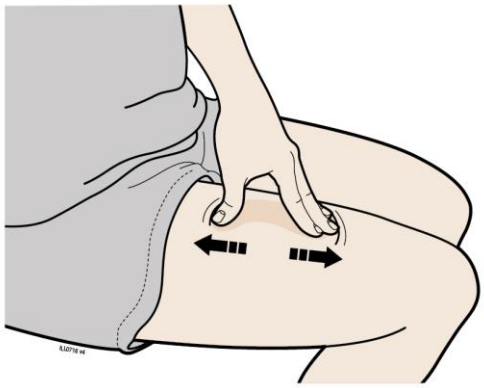


Es normal que en la punta de la aguja o del protector de seguridad amarillo haya una gota de líquido.

- **No** retuerza o doble el capuchón amarillo.
- **No** vuelva a poner el capuchón amarillo en la pluma precargada.
- **No** retire el capuchón amarillo de la pluma precargada hasta que esté listo para la inyección.

F.	Estire o pellizque la zona de inyección para crear una superficie firme.

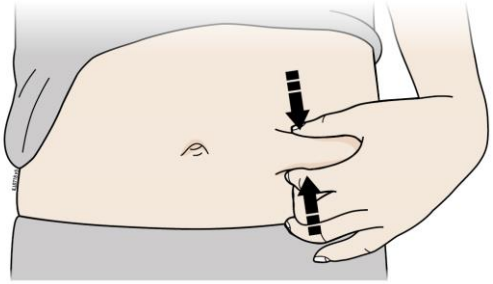
Método del estiramiento



Estire firmemente la piel desplazando el pulgar y los dedos en direcciones opuestas para crear una zona de unos **5** centímetros de ancho.

O

Métido del pellizco

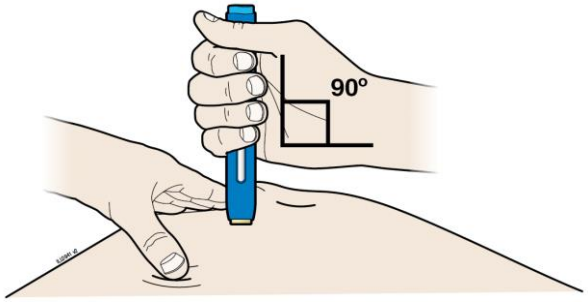


Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unos **5** centímetros de ancho.

Importante: Mantener la piel estirada o pellizcada durante la inyección.

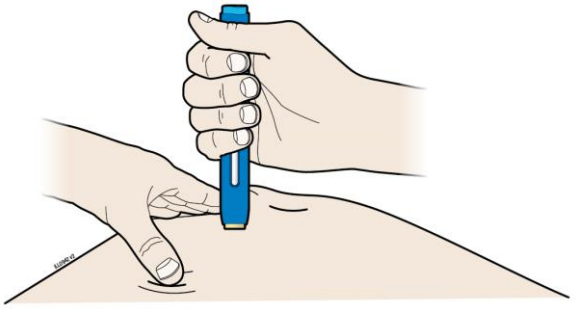
Paso 3: Inyecte

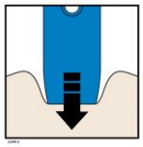
G.	Mantenga la piel estirada o pellizcada. Una vez retirado el capuchón amarillo, **sitúe** la pluma precargada sobre la piel con un ángulo de 90 grados.



Importante: No toque el botón azul de inicio todavía.

H.	**Empuje** con firmeza la pluma precargada sobre la piel hasta que deje de moverse.

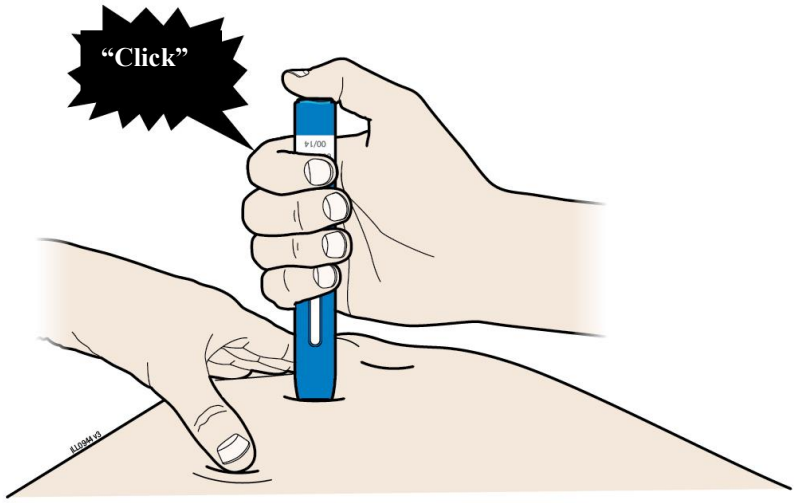




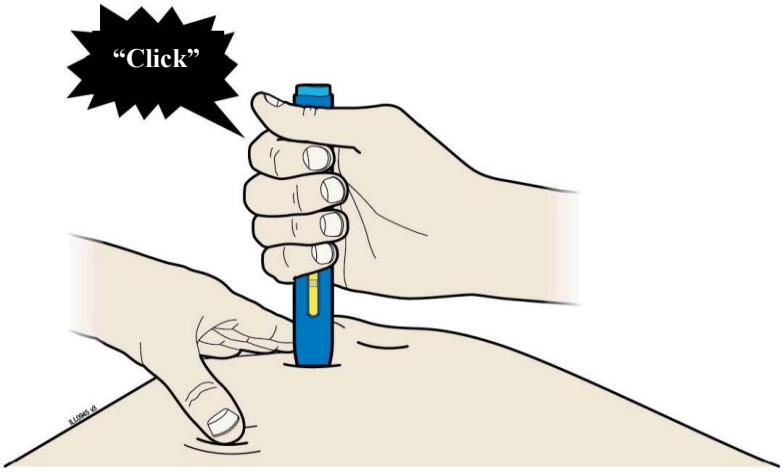
Empujar

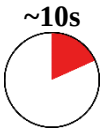
Importante: Debe empujar la pluma todo lo que pueda, pero no toque el botón de inicio azul hasta que esté listo para la inyección.

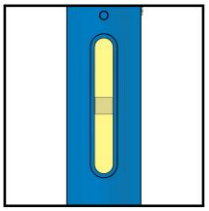
I.	Cuando esté listo para la inyección, **pulse** el botón de inicio azul.



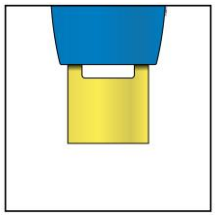
J.	Siga **empujando** sobre la piel. La inyección podría tardar unos 10 segundos en completarse.







La ventana se vuelve amarilla cuando se ha completado la inyección

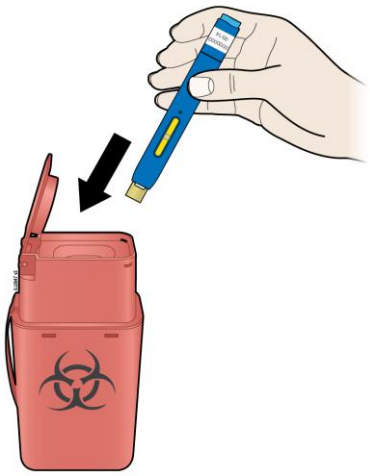


Nota: Una vez que retire la pluma precargada de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.

Importante: Si cuando retira la pluma precargada, la ventana no ha cambiado a amarillo, o parece que el medicamento continúa inyectandóse, eso significa que no recibió la dosis completa. Llame a su médico inmediatamente.

Paso 4: Terminar

K.	Elimine la pluma precargada usada y el capuchón amarillo de la aguja.



- Deposite la pluma precargada usada en un contenedor para desechar objetos punzantes inmediatamente tras su uso. **No** tire la pluma precargada a la basura.
- Pregunte a su médico o farmacéutico cómo eliminar correctamente las plumas. Es posible que exista una normativa local al respecto.
- **No** vuelva a utilizar la pluma precargada.
- **No** recicle la pluma precargada o el contenedor para desechar objetos punantes, o tirarlos a la basura.

Importante: Mantenga el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

L.	Examine el lugar de la inyección.
Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. **No** frote el lugar de la inyección. Aplique una tirita si es necesario.	