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

Imraldi 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Imraldi 40 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Imraldi 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

Imraldi 40 mg solución inyectable en pluma precargada
Cada pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 20,0 mg de sorbitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable .

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Imraldi 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.

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

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Imraldi 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). Imraldi 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 monoterapiaver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de Adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Imraldi está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficienteal tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Imraldi 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 (IRM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Artritis psoriásica

Imraldi está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente.

Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones perifericas medido por rayos X en pacientes que presentaban los subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad (ver sección 5.1) y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Imraldi 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

Imraldi 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)

Imraldi está indicado para el tratamiento de lahidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de los 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

Imraldi 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 dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Imraldi 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 primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Imraldi 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 médicas a dichos tratamientos.

Uveítis

Imraldi está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y 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

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

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

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

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Imraldi 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 Imraldi.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Imraldi. 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 Imraldi 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles 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 necesaria la interrupción del tratamiento, por ejemplo antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtienen las mismas magnitudes de 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 Imraldi 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 del tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Imraldi para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada 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 mas allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con Imraldi 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 deben 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 semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Imraldi 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 semanal 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

Imraldi. Durante el tratamiento con Imraldi 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 cuiadosa en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

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

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

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción recomendada de Imraldi 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 del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Imraldi y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Imraldi. Hay poca experiencia en la readministración 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 Imraldi 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg de Imraldi semanal 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 se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Imraldi 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 dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía 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 Imraldi 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg de Imraldi semanales u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Imraldi no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Imraldi 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 Imraldi en monoterapia. El tratamiento con Imraldi 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 Imraldi.

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

Imraldi solo está disponible como jeringa precargada y pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible administrar Imraldi a los pacientes pediátricos que necesiten una dosis inferior a los 40 mg completos. Si se necesita una dosis alternativa, se deberán usar otros productos que ofrezcan esta opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

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

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

- No aplicable, Imraldi solo está disponible como jeringa precargada y pluma precargada de 40 mg.

La respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe ser reconsiderar 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 Imraldi para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). Imraldi se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

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

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

- No aplicable, Imraldi solo está disponible como jeringa precargada y pluma precargada de 40 mg.

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 Imraldi para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Imraldi se administra mediante inyección por vía subcutánea.

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

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

- No aplicable, Imraldi solo está disponible como jeringa precargada y pluma precargada de 40 mg.

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 Imraldi, 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.

Los pacientes mayores de 4 años de edad pero con un peso inferior a 30 kg no se pueden tratar con este medicamento.

El uso de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación no es relevante.

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

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

La dosis recomendada de Imraldi es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas a partir de la semana 1vía inyección subcutánea.

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

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Imraldi. Durante el tratamiento con Imraldi 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 cuiadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, Imraldi se debe reintroducir según proceda.

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

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Imraldi para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Imraldi se administra en inyección por vía subcutánea. Imraldi puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

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

Peso del Paciente	**Dosis de inducción**	**Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4**
< 40 kg	-	-
≥ 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 podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semanas alternas

- No aplicable, Imraldi solo está disponible como jeringa precargada y pluma precargada de 40 mg.

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la dosis:
- < 40 kg: No aplicable, Imraldi solo está disponible como jeringa precargada y pluma precargada de 40 mg.
- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, 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.

Colitis ulcerosa pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No se dispone dedatos. El uso de Imraldi en niños menores de 4 años para la indicación de colitis ulcerosa no es relevante.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Uveítis pediátrica

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

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

Tabla 5. Dosis de Imraldi para Pacientes Pediátricos con Uveítis

Peso del Paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metrotexato

- No aplicable, Imraldi solo está disponible como jeringa precargada y pluma precargada de 40 mg.

Cuando se inicie la terapia con Imraldi, 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 adalimumab en niños menores de 6 años (ver sección 5.2).

No hay un uso relevante de adalimumab 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).

Forma de administración

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

Hay disponible una jeringa precargada y una pluma precargada de 40 mg para administrar a los pacientes la dosis completa de 40 mg.

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 Imraldi. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi, 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 deberán 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 Imraldi (ver sección 4.3).

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con adalimumab 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 Imraldi y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Imraldi 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 Imraldi.

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 originó 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, perdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock conconmitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Imraldi. 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 el tratamiento con Imraldi. 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 deberán considerar con precaución el uso de Imraldi 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 Imraldi. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Imraldi 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 pre-existentes 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 Imraldi e iniciar el tratamiento apropiado.

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 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 ≤ 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno post-autorización. 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 adalimumab debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Imraldi (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 adalimumab (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 Imraldi. 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 presentaban 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 Imraldi. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Imraldi.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab oplacebo 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 adalimumab.

Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos (p.ej., vacuna BCG). No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab 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. Imraldi debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Imraldi está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Imraldi debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

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

Este medicamento contiene 20 mg de sorbitol en cada jeringa precargada/pluma precargada.

Además, este medicamento contiene menos de 1 milimol de sodio (23 mg) por dosis de 0,8 ml, es decir, se considera esencialmente libre 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 Imraldi y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF”).

La administración conjunta de Imraldi y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas 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 Imraldi.

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, 95% IC 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 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. Adalimumab 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 utero 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 proteolisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, adalimumab 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 para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Imraldi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Imraldi (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 adalimumab, 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 pos-comercialización 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 puede 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 *Sistema de clasificación de órganos*.

Tabla 6
Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	**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 neumonia 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 oidos, 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 (incl quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carinoma 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
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 hipoestesia), migraña, compresión de la raiz 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
	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	Rash (incluyendo rash exfoliativo),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1)], urticaria, aumento de 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)]
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la	Poco frecuentes	Disfunción eréctil

mama		
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 de procedimientos terapéuticos	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 ensayos 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, 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 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 pos-comercialización 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 1000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 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 x 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 intravenosas 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

Imraldi es un medicamento biológico similar. La información detallada sobre este medicamento está disponible 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 a la terapia 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 a la terapia 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 la terapia 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 terapia combinada 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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 meses	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 meses	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 meses	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 meses	-	-	-	-	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
- No aplicable

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, la terapia combinada 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
Semana104	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 la terapia combinada 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 la terapia combinada 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 < 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 basal 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 prograsion 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 la terapia combinada 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 la terapia combinada 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 la terapia combinada 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 la basal 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 basal 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 (pJIA 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).

pJIA 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 FAMEs 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 mejora > 30 % como máximo en 1 de los 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).

pJIA 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 Ped ACR 30 fue del 93,5 % y del 90,0 %, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con Ped ACR 50/70/90 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/m2 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 continuó 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 inicial 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 %) 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 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 a la terapia 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 terapia 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 %***
ACR 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 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] MRI Articulaciones sacroilíacas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Espinal[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Valoraciones en la Sociedad Internacional de 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 Investigación de Espondiloartritis de Canadá
[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 RMN, hasta las semanas 156 y 104 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

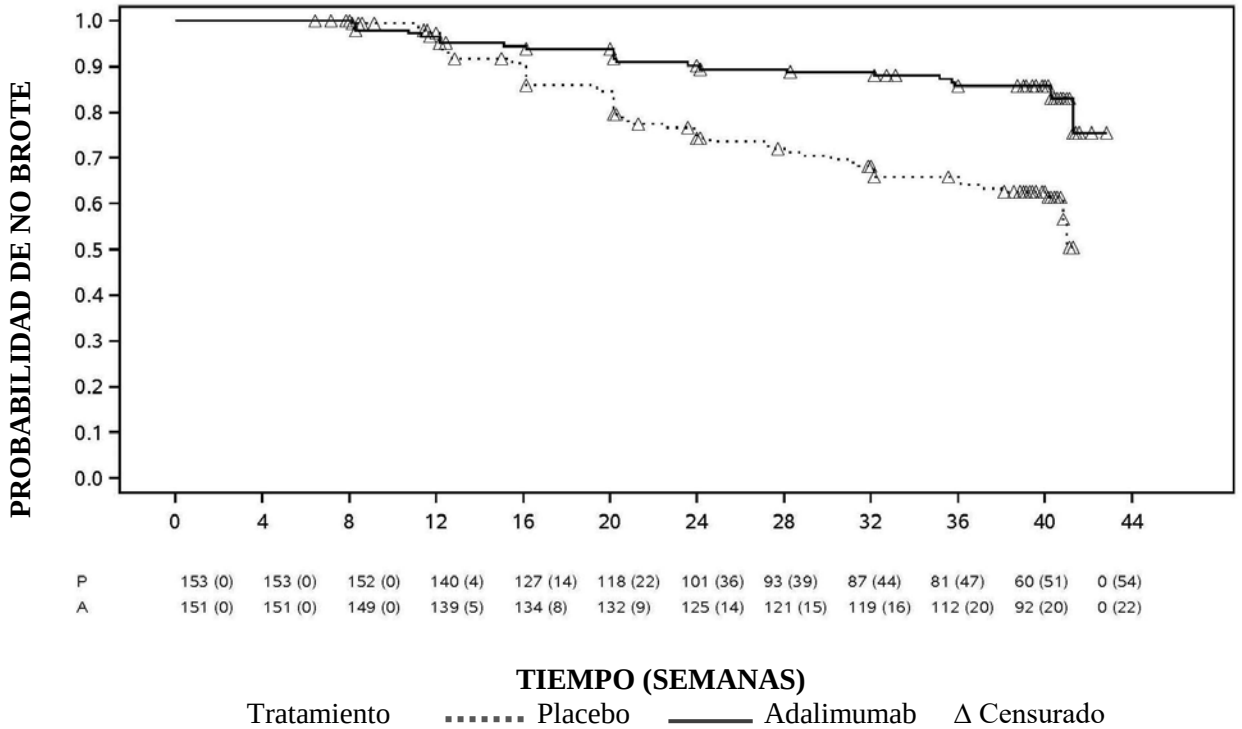
La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel 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 a bierta 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 (duración 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 trtamiento 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 a la terapia 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 a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). 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 %***	-	-
ACR 50				
Semana 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Semana 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Semana 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Semana 24	1 %	23 %***	-	-

*** p < 0,001 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo
* p < 0,05 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo
- No aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo de artritis psoriásica I eran similares con o sin terapia 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 *vs*. placebo

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

	Placebo N = 53 n (%)	**Metotrexato 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 *vs*. placebo
[b] p < 0,001 Adalimumab *vs*. metotrexato
[c] p < 0,01 Adalimumab *vs*. placebo
[d] p < 0,05 Adalimumab *vs*. 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 adicionales 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 inicial 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 72 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 de 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 se 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 de psoriasis IV Resultados de la 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 aclaramiento total/mínimo y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Cambio porcentual en el NAPSI ungueal total(%)	-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 terapia tópica, 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, la respuestas PASI 75 y el PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se mantuvieron durante al menos 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgosrelevantes deseguridad.

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 respuesta inadecuada a tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadío 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 de 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 inlamatorios de al menos un 50 % sin incremento en el recuento de abscesos ni incremento en el recuento de fístulas drenantes con respecto al inicio). 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), en la semana 12. El riesgo de brote de la enfermedad se redujo significativamente 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 % vs. 11,4 %, respectivamente) y fístulas drenantes (30,0 % vs. 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 componentefísico del 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 retiró 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] Los pacientes que cumplían los criterios especificados por protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría tenían que interrumpir 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 en la semana 96 del 65,1 %. En el tratamiento más prolongado con 40 mg de adalimumab semanales durante 96 semanas no se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

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 conHS.. 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 HSestá 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)**

* $p < 0,001$ para la comparación de las proporciones con adalimumab frente a con placebo
** $p < 0,02$ para la comparación de las proporciones con adalimumab frente a con 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 adaimumab 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 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 terapia convencional (incluyendo un corticoesteroide y/o un inmunomodulador) para EC. Además previamente los sujetos podían haber perdido respuesta o sido intolerantes a infliximab.

Todos los sujetos recibieron un tratamiento de inducción abierto con dosis dependientes del peso corporal al inicio: 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
Régimen de mantenimiento

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 inicio) 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 bajas

Tabla 27
Estudio de EC pediátrica
Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remision 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 inicio hasta al menos dos visitas consecutivas post-inicio

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

En ambos grupos de tratamiento se observaron también mejoras estadistica y clínicamente significativas desde el inicio 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 % de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92 % 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 puntuación Mayo ≤ 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 % vs. 9 % respectivametne, p = 0,031) y en el estudio UC-II (17 % vs. 9 % respectivametne, 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	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 inicio ≥ 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] De aquellos que reciben corticoesteroides al inicio del estudio

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]	IC del 95 % para HR	Valor *P*[b]
Tiempo hasta Fallo del Tratamiento en la semana 6 o después 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 del Tratamiento en la Semana 2 o después 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

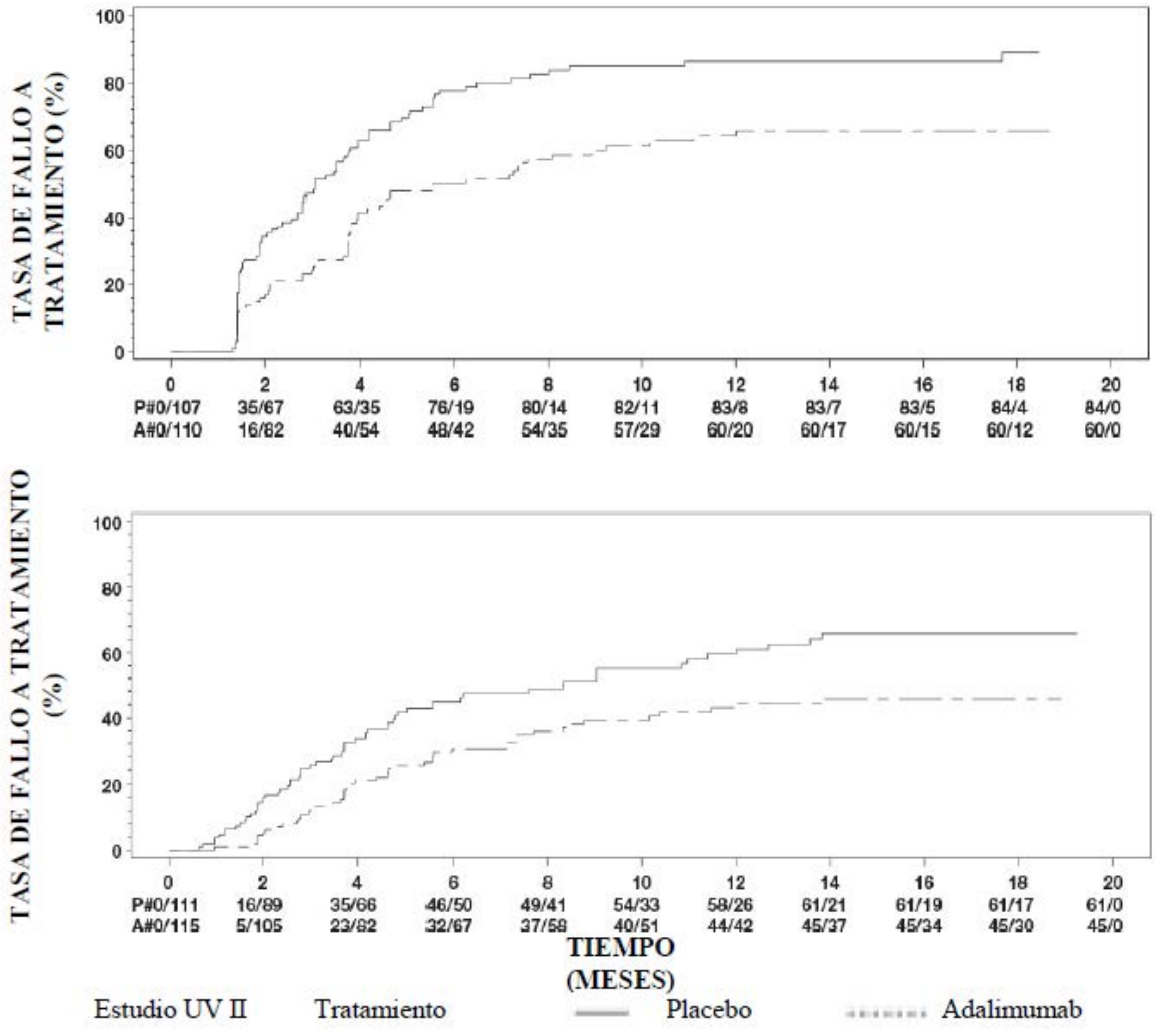
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la semana 6 (Estudio UV I), o hasta o después de la semana 2 (Estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

[a] HR de adalimumab vs 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

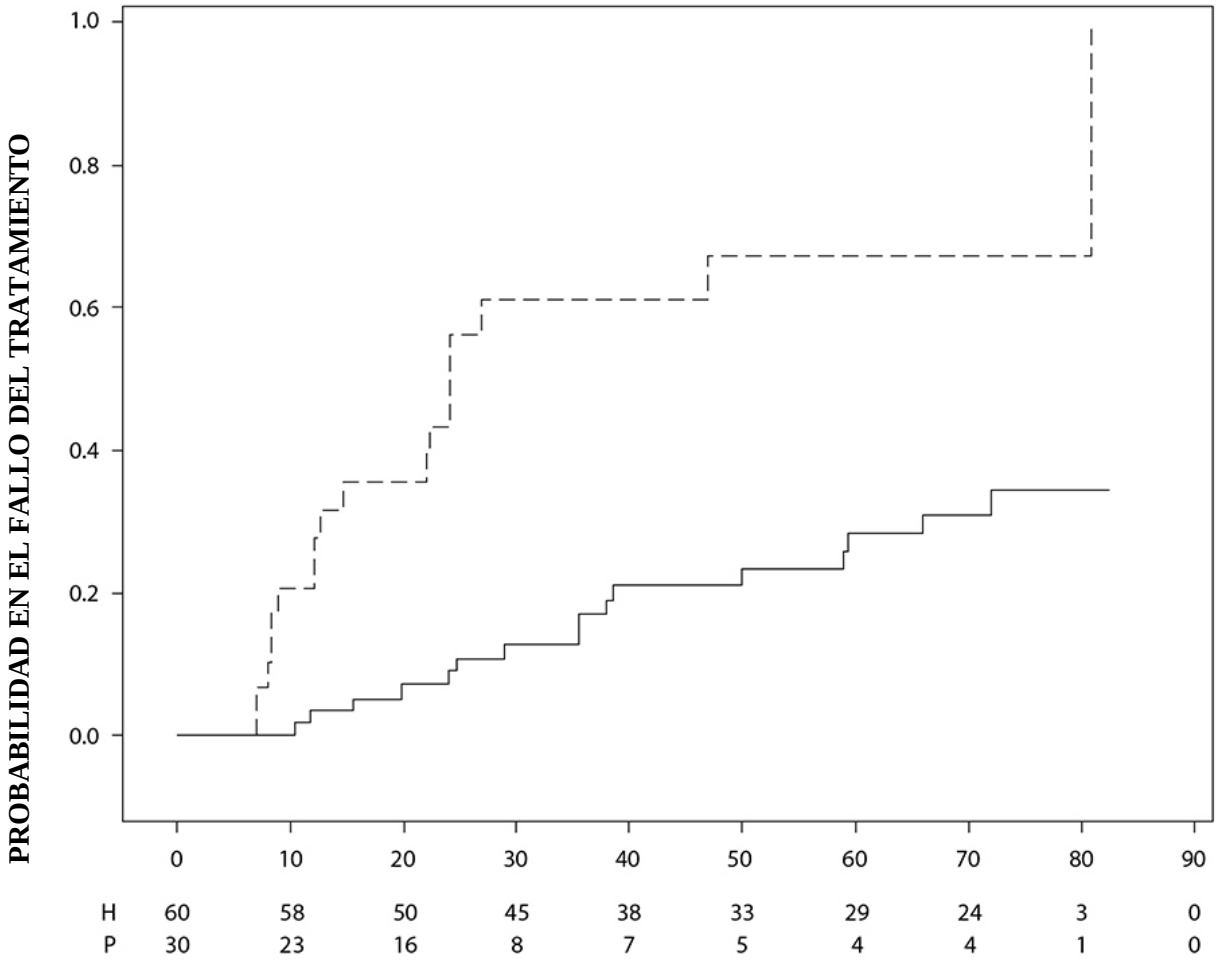
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infeciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. 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 [ICI 95 %: 0,12- 0,49]).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier que resume el Tiempo hasta Fallo del Tratamiento en el Estudio de Uveítis Pediátrica



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

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con adalimumab se pueden desarrollar anticuerpos anti-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 4 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 mínimas 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 mínimas 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 u 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 (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 mínimas 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 (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 (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

Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Histidina
Clorhidrato monohidrato de histidina
Sorbitol
Polisorbato 20
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

3años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar. Conservar la jeringa precargada o la pluma precargada en su embalaje exterior para protegerla de la luz.

La jeringa precargada o la pluma precargada de Imraldi se puede almacenar a una temperatura maxima de 25 ºC durante un periodo de hasta 28 días. La jeringa o la pluma se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 28 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Imraldi 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
0,8 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio tipo I) con una aguja de acero inoxidable, un protector de aguja rígido, un émbolo de goma (bromobutilo), una varilla del émbolo, un cuerpo del protector de seguridad y alas de sujeción para el uso por el paciente.

Envases de:
- 1 jeringa precargada, con dos toallitas con en alcohol
- 2 jeringas precargadas, cada una con una toallita con alcohol
- 4 jeringas precargadas, cada una con una toallita con alcohol
- 6 jeringas precargadas, cada una con una toallita con alcohol

Imraldi 40 mg solución inyectable en pluma precargada
0,8 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para uso del paciente con una jeringa precargada. La jeringa en el interior de la pluma es de vidrio tipo I con una aguja de acero inoxidable, un protector de aguja rígido, un émbolo de goma (bromobutilo).

Envases de:
- 1 pluma precargada, con dos toallitas con alcohol
- 2 plumas precargadas, cada una con una toallita con alcohol
- 4 plumas precargadas, cada una con una toallita con alcohol
- 6 plumas precargadas, cada una con una toallita con alcohol

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Imraldi 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg solución inyectable en pluma precargada
EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

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

Fecha de la primera autorización: 24/agosto/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(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
United States

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Denmark

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Denmark

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**

Antes de la comercialización de Imraldi en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y formato del programa informativo, incluidas las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa. El programa informativo consta de una tarjeta de información para el paciente.

Las tarjetas de información para el paciente deben contener los siguientes elementos clave:

- infecciones graves
- tuberculosis
- cancer
- problemas del sistema nervioso
- vacunas

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR (ENVASE CON JERINGA PRECARGADA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imraldi 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio, ácido cítrico monohidrato, histidina, clorhidrato monohidrato de histidina, sorbitol, polisorbato 20 y agua para preparación inyectable. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
1 jeringa precargada
2 toallitas con alcohol

2 jeringas precargadas
2 toallitas con alcohol

4 jeringas precargadas
4 toallitas con alcohol

6 jeringas precargadas
6 toallitas con alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No quite el capuchón hasta que esté preparado para la inyección.
Abrir.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Consultar en el prospecto información adicional sobre la conservación.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1216/001 1 jeringa precargada
EU/1/17/1216/002 2 jeringas precargadas
EU/1/17/1216/003 4 jeringas precargadas
EU/1/17/1216/004 6 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Imraldi 40 mg

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(S) DE ADMINISTRACIÓN

Imraldi 40 mg inyección
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,8 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR (ENVASE CON PLUMA PRECARGADA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imraldi 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio, ácido cítrico monohidrato, histidina, clorhidrato monohidrato de histidina, sorbitol, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
1 pluma precargada
2 toallitas con alcohol

2 plumas precargadas
2 toallitas con alcohol

4 plumas precargadas
4 toallitas con alcohol

6 plumas precargadas
6 toallitas con alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No quite el capuchón hasta que esté preparado para la inyección.
En su pluma precargada no hay botón.

Abrir.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la pluma en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Consultar en el prospecto información adicional sobre la conservación.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1216/005 1 pluma precargada
EU/1/17/1216/006 2 plumas precargadas
EU/1/17/1216/007 4 plumas precargadas
EU/1/17/1216/008 6 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Imraldi 40 mg

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(S) DE ADMINISTRACIÓN

Imraldi 40 mg inyección
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,8 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Imraldi 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 este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le entregará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Imraldi. Conserve esta tarjeta de información para el paciente durante su tratamiento y los 4 meses posteriores a su última inyección (o de su hijo) de Imraldi.
- 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 Imraldi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imraldi
3. Cómo usar Imraldi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imraldi
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Imraldi y para qué se utiliza

Imraldi contiene como sustancia activa adalimumab, un medicamento que atúa sobre el sistema inmunitario (de defensa) de su organismo.

Imraldi está indicado en el tratamiento de:
- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante,
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa y
- uveítis no infecciosa que afecta la zona posterior del ojo.

El principio activo de Imraldi, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se unen a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína (llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias indicadas anteriormente. Al unirse a la TNFα, Imraldi reduce el proceso de la inflamación en estas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Imraldi 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. Si el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, se le administrará Imraldi para tratar su artritis reumatoide.

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

Imraldi puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y que mejora el rendimiento físico.

Habitualmente Imraldi se usa junto con metotrexato. Si su médico considera que el metotrexato no es apropiado, Imraldi 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 de las articulacions que suelen aparecer en la infancia.

Imraldi se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y la artritis asociada a entesitis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, a los pacientes se les administrará Imraldi para tratar su artritis idiopática 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.

Imraldi 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 el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, recibirá Imraldi para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

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

Imraldi se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Imraldi puede reducir 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 inflamatoria 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.

Imraldi se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Imraldi también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes con un peso igual o superior a 30 kg que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para terapia tópica 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.

Imraldi se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. Imraldi puede reducir el número de nódulos y abscesos, y el dolor que normalmente va asociado a su enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, recibirá Imraldi.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

Imraldi 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 el efecto de no es suficientemente bueno, recibirá Imraldi para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Imraldi se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si el efecto de no es suficientemente bueno, le recetarán Imraldi 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.
Imraldi 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). Imraldi actúa reduciendo esta inflamación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imraldi

No use Imraldi

- 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 (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 Imraldi.

Reacción alérgica

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

Infección

- 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 Imraldi. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Imraldi 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, otras infecciones oportunistas (infecciones raras asociadas a un sistema inmunitario debilitado) y sepsis (envenenamiento de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden 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 Imraldi.

Tuberculosis

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Imraldi, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Imraldi. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas 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.

Infección por viaje/recurrente

- Informe 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.

Virus de la hepatitis B

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

Paciente mayor de 65 años

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

Intervención quirúrgica o dental

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

Enfermedad demielinizante

- Si padece o desarrolla una **enfermedad desmielinizante** (una enfermedad que afecta a la capa aislante que rodea los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con Imraldi. Informe inmediatamente a su médico si siente síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas **vacunas** conienen formas vivas, aunque debilitadas, de bacterias o virus causantes de enfermedades y estas vacunas no deben administrarse si se está en tratamiento con Imraldi. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Si es posible, administrar a los niños todas las vacunas programadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Imraldi. Si recibe Imraldi mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante unos 5 meses después de la última dosis que haya recibido de Imraldi durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Imraldi durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca

- Si padece **insuficiencia cardíaca leve** y está en tratamiento con Imraldi, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca 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 Imraldi.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

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

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de **cáncer** en niños y adultos tratados con Imraldi u otros agentes que bloquean el TNFα. 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 Imraldi 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 Imraldi. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con los medicamentos azatioprina o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Imraldi.
- Además se han observado casos de **cáncer de piel (tipo no melanoma)** en pacientes que usan Imraldi. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañadas o si las marcas o las zonas dañadas 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 TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Síndrome similar al lupus

- En raras ocasiones el tratamiento con Imraldi 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.

Niños y adolescentes

- No administre Imraldi a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No use la jeringa precargada de 40 mg si se recomiendan dosis diferentes a 40 mg.

Otros medicamentos e Imraldi

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

Imraldi 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 Imraldi 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 de la última inyección de Imraldi.
- 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.
- Imraldi 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 adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Imraldi puede usarse durante la lactancia.

- Si utiliza Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de tomar Imraldi.

Imraldi contiene sodio y sorbitol

Este medicamento contiene 20 mg de sorbitol en cada jeringa precargada. Si su médico le ha informado de que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo usar Imraldi

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

Imraldi solo está disponible como jeringa precargada o pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible usar Imraldi con niños que necesiten una dosis inferior a los 40 mg completos. Si se necesita una dosis alternativa se deben usar otros medicamentos que ofrezcan esta opción.

<u>Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante</u>

Imraldi 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 de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única.

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

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

<u>Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular</u>

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

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

<u>Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis</u>

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

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

Adultos con psoriasis

La posología normal en adultos con psoriasis consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos de 40 mg inyecciones en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Imraldidurante 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 peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de Imraldi 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 al día durante dos días consecutivos) seguida por una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en undía) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales uo 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 hasta 17 años de edad, un peso mínimo de 30 kg o más

La dosis recomendada de Imraldi es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida por 40 mg en semanas alternas a partir de una semana más tarde. Si tiene una respuesta inadecuada a Imraldi 40 mg en semanas alternas, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales uo 80 mg cada dos semanas.

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

Adultos con enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones en un día) inicialmente, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere un efecto más rápido, 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 en un día) dos semanas después, y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si el efecto de esta dosis no es suficiente, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 40 mg semanales.

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

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

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas más tarde. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en 1 día o dos inyecciones de

40 mg al 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. Si el efecto de esta dosis no es suficiente, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 40 mg semanales.

Adultos con colitis ulcerosa

El régimen de dosificación habitual de Imraldi en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (la dosis se la puede administrar mediante cuatro inyecciones en un día o con dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días seguidos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones en un día) dos semanas más tarde, y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si el efecto de esta dosis no es suficiente, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con uveítis no infecciosa

El régimen de dosificación habitual en adultos con uveítis no infecciosa es de 80 mg (como dos inyecciones en un día) inicialmente, seguido de 40 mg en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial. Continúe inyectando Imraldi durante el tiempo que le haya indicado su médico.

En la uveítis no infecciosa se puede continuar con la administración de corticoesteroides o de los medicamentos que actúan sobre el sistema inmunitario durante el uso de Imraldi. Imraldi también se puede administrar solo.

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

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

La dosis habitual de Imraldi 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

Imraldi se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). Para instrucciones de uso, consulte la sección 7.

Si usa más Imraldi del que debe

Si accidentalmente se inyecta Imraldi con más frecuencia de la que debiera, debe informar de ello a su médico o farmacéutico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Imraldi

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Imraldi 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 Imraldi

La decisión de dejar de usar Imraldi 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 hasta 4 meses después o más desde la última inyección de Imraldi.

Busque atención médica urgentemente 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 inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

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 de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- 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;
- síntomas de 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 que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematoma (una hinchazón palpable con sangre coagulada);
- 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 (acumulación de líquido en el organismo que provoca la hinchazón del tejido afectado);
- 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, incluido el cáncer del sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de la piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (más frecuentemente como una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);

- temblor;
- neuropatía (lesión nerviosa);
- 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;
- infarto de miocardio;
- 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 (acumulación de grasa en las células hepáticas);
- 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 1000 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 hacia el ojo, y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad 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 localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).
-

Frecuencia no conocida (no puede estimarse 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 con adalimumab observados en los ensayos clínicos 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 1000 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 Imraldi

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 de la caja después de “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 la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa precargada individual de Imraldia temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 28 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar la jeringa a temperatura ambiente, debe usarla en los siguientes 28 días o desecharla, incluso si la vuelve a meter en la nevera.
Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa de la nevera, y la fecha después de la cual debe desechar la jeringa.

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 Imraldi

- El principio activo es adalimumab.
- Los demás componentes son: citrato de sodio, ácido cítrico monohidrato, histidina, clorhidrato monohidrato de histidina, sorbitol, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Imraldi 40 mg solución inyectable en jeringa precargada se suministra como 0,8 ml de solución transparente e incolora.

Imraldi está disponible en envases que contienen 1, 2, 4 o 6 jeringa(s) precargada(s) (vidrio tipo I) con una aguja de acero inoxidable, un protector de aguja rígido, un émbolo de goma, un cuerpo protector de seguridad y alas de sujeción para el uso del paciente y 2, 2, 4 o 6 toallitas con alcohol incluidas en el envase correspondiente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Dinamarca

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva
Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

България

Luxembourg/Luxemburg

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti
Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija
Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România
Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom
Biogen Idec Limited (UK)
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Fecha de la última revisión de este prospecto:

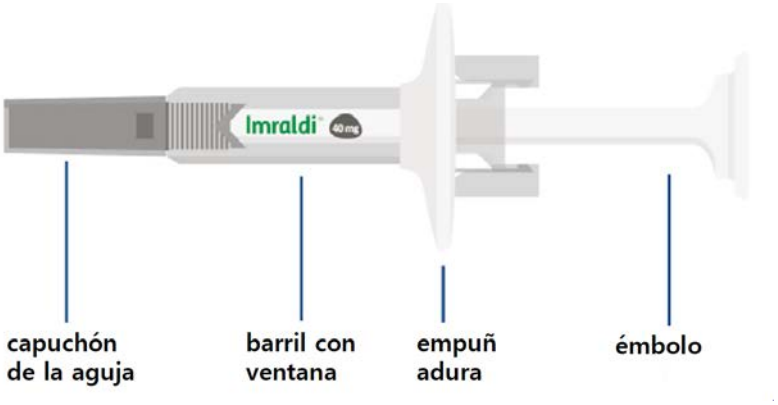
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

7. Instrucciones de uso

Siga atentamente estas instrucciones de uso y en poco tiempo desarrollará una rutina para poner la inyección con seguridad.

- Antes de ponerse la inyección usted mismo pida a su médico o enfermero que le muestre cómo usar la jeringa precargada. Su médico o enfermero debe asegurarse de que usted puede usar correctamente la jeringa.

Jeringa precargada con una sola dosis



Después de empujar por completo el émbolo, la aguja se retraerá para evitar lesiones por pinchazo.

Cuidado de su jeringa precargada

Conservación de la jeringa

- Conserve a jeringa en el frigorífico, pero no la congele.
- Mantenga la jeringa en su caja y protegida de la luz.
- Mantenga la jeringa fuera de la vista y del alcance de los niños.

Eliminación de la jeringa

- Use cada jeringa una sola vez. Nunca reutilice una jeringa.
- Tire la jeringa usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero o farmacéutico.

Precauciones

- Si se le ha caído la jeringa CON el capuchón puede usar la jeringa.
  Si se le ha caído la jeringa SIN el capuchón, no la use. Es posible que la auja esté sucia o dañada.
- No use una jeringa dañada.

Cuidado del lugar de la inyección

- Elija una zona con grasa para poner la inyección
  Las zonas con grasa, como el abdomen, son por lo general los mejores lugares para poner la inyección. Las zonas con grasa son más fáciles de pellizcar y permiten insertar correctamente la aguja.
- Utilice un lugar diferente para cada nueva inyección
  Cuando elija un lugar para la inyección escoja un sitio que no haya usado recientemente para que no le duela ni aparezcan hematomas.
- Empuje lentamente el émbolo
  En ocasiones las inyecciones rápidas pueden resultar dolorosas. Si empuja lentamente el émbolo, la inyección le resultará más agradable.

Cómo inyectar con su jeringa precargada

1. Reúna los materiales necesarios para la inyección

Coloque la jeringa precargada y las toallitas con alcohol sobre una superficie limpia y seca.

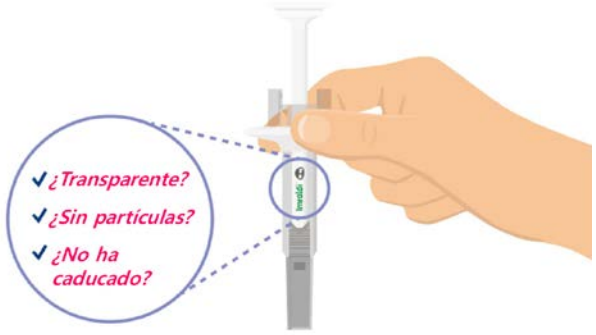
- ¡No olvide lavarse las manos!
- ¡No quite todavía el capuchón!

2. Espere entre 15-30 minutos

Espere entre 15-30 minutos para que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente; esto ayuda a reducir el dolor durante la inyección.

- ¡No quite todavía el capuchón!

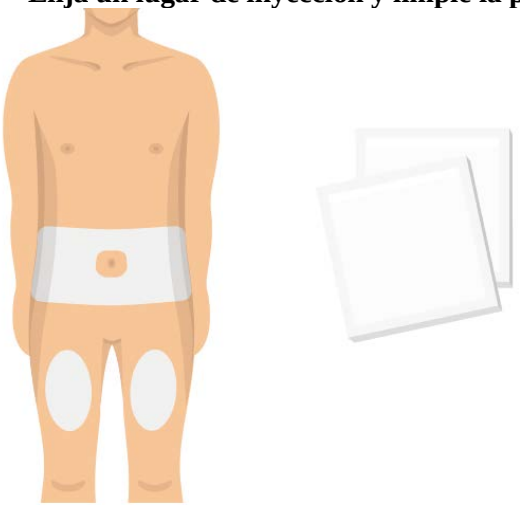
3. Compruebe el medicamento y la fecha de caducidad



Asegúrese siempre de que el medicamento es transparente, no presenta partículas y no ha caducado. Si el medicamento no es trasparente, tiene partículas o ha caducado, no lo use.
Es posible que vea una burbuja de aire, es normal y no es motivo para desechar el medicamento.

- ¡No quite todavía el capuchón!

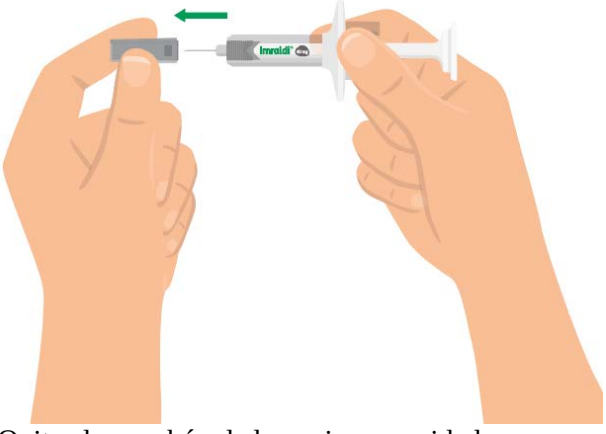
4. Elija un lugar de inyección y limpie la piel



Elija un lugar de inyección en su cuerpo. Las zonas más adecuadas son el abdomen (excepto la zona alrededor del ombligo) y los muslos.
Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol. No vuelva a tocar la zona antes de la inyección.

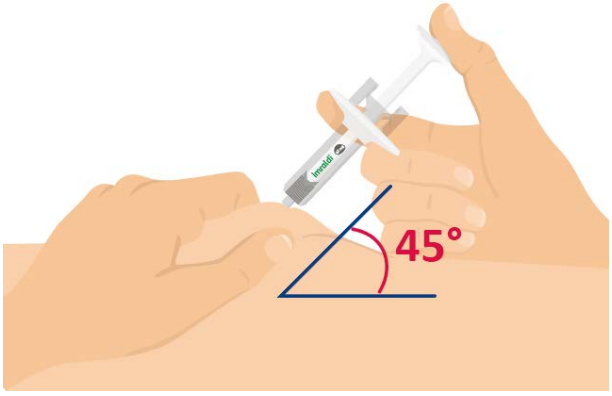
- Evite las zonas de la piel doloridas, magullada, con cicatrices, escamas o placas rojas.

5. Quite el capuchón de la aguja



Quite el capuchón de la aguja con cuidado.
Es normal que salgan unas gotas de líquido de la aguja.
Si quita el capuchón de la aguja antes de estar preparado para la inyección**, no lo vuelva a poner** porque podría doblar o dañar la aguja. Podría pincharse accidentalmente o desperdiciar el medicamento.

6. Pellizque la piel e introduzca la aguja



Pellizque suavemente la piel e inserte la aguja por completo en un ángulo de unos 45 grados.

7. Empuje el émbolo por complete

Sujete la jeringa y presione el émbolo por completo.
Después levante el dedo pulgar para permitir que la aguja se retraiga en el barril de la jeringa.

8. Quite la jeringa y deséchela

Quite la jeringa de la piel.
Después de inyectar el medicamento Imraldi confirme que la aguja se ha retraído y deseche inmediatamente la jeringa usada en un contenedor especial como le indicó su médico, enfermero o farmacéutico.

- ¿No está seguro de haber administrado sudosis completa? Póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.

Prospecto: Información para el paciente

Imraldi 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 este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le entregará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Imraldi. Conserve esta tarjeta de información para el paciente durante su tratamiento y los 4 meses posteriores a su última inyección (o de su hijo) de Imraldi.
- 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 Imraldi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imraldi
3. Cómo usar Imraldi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imraldi
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Imraldi y para qué se utiliza

Imraldi contiene como sustancia activa adalimumab, un medicamento que atúa sobre el sistema inmunitario (de defensa) de su organismo.

Imraldi está indicado en el tratamiento de:
- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante,
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa y
- uveítis no infecciosa que afecta la zona posterior del ojo.

El principio activo de Imraldi, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se unen a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína (llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias indicadas anteriormente. Al unirse a la TNFα, Imraldi reduce el proceso de la inflamación en estas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Imraldi 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. Si el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, se le administrará Imraldi para tratar su artritis reumatoide.

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

Imraldi puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y que mejora el rendimiento físico.

Habitualmente Imraldi se usa junto con metotrexato. Si su médico considera que el metotrexato no es apropiado, Imraldi 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 de las articulacions que suelen aparecer en la infancia.

Imraldi se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y la artritis asociada a entesitis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, a los pacientes se les administrará Imraldi para tratar su artritis idiopática 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.

Imraldi 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 el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, recibirá Imraldi para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

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

Imraldi se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Imraldi puede reducir 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 inflamatoria 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.

Imraldi se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Imraldi también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes con un peso igual o superior a 30 kg que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para terapia tópica 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.

Imraldi se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. Imraldi puede reducir el número de nódulos y abscesos, y el dolor que normalmente va asociado a su enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si el efecto de estos medicamentos no es suficientemente bueno, recibirá Imraldi.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

Imraldi 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 el efecto de no es suficientemente bueno, recibirá Imraldi para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Imraldi se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si el efecto de no es suficientemente bueno, le recetarán Imraldi 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.
Imraldi 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). Imraldi actúa reduciendo esta inflamación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imraldi

No use Imraldi

- 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 (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 Imraldi.

Reacción alérgica

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

Infección

- 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 Imraldi. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Imraldi 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, otras infecciones oportunistas (infecciones raras asociadas a un sistema inmunitario debilitado) y sepsis (envenenamiento de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden 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 Imraldi.

Tuberculosis

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Imraldi, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Imraldi. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas 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.

Infección por viaje/recurrente

- Informe 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.

Virus de la hepatitis B

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

Paciente mayor de 65 años

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

Intervención quirúrgica o dental

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

Enfermedad demielinizante

- Si padece o desarrolla una **enfermedad desmielinizante** (una enfermedad que afecta a la capa aislante que rodea los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con Imraldi. Informe inmediatamente a su médico si siente síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas **vacunas** conienen formas vivas, aunque debilitadas, de bacterias o virus causantes de enfermedades y estas vacunas no deben administrarse si se está en tratamiento con Imraldi. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Si es posible, administrar a los niños todas las vacunas programadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Imraldi. Si recibe Imraldi mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante unos 5 meses después de la última dosis que haya recibido de Imraldi durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Imraldi durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca

- Si padece **insuficiencia cardíaca leve** y está en tratamiento con Imraldi, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca 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 Imraldi.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

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

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de **cáncer** en niños y adultos tratados con Imraldi u otros agentes que bloquean el TNFα. 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 Imraldi 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 Imraldi. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con los medicamentos azatioprina o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Imraldi.
- Además se han observado casos de **cáncer de piel (tipo no melanoma)** en pacientes que usan Imraldi. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañadas o si las marcas o las zonas dañadas 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 TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Síndrome similar al lupus

- En raras ocasiones el tratamiento con Imraldi 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.

Niños y adolescentes

- No administre Imraldi a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No use la pluma precargada de 40 mg si se recomiendan dosis diferentes a 40 mg.

Otros medicamentos e Imraldi

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

Imraldi 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 Imraldi 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 de la última inyección de Imraldi.
- 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.
- Imraldi 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 adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Imraldi puede usarse durante la lactancia.

- Si utiliza Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de tomar Imraldi.

Imraldi contiene sodio y sorbitol

Este medicamento contiene 20 mg de sorbitol en cada pluma precargada. Si su médico le ha informado de que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

Además, este medicamento contiene menos de 1 milimol de sodio (23 mg) por dosis de 0,8 ml, es decir, se considera esencialmente libre de sodio.

3. Cómo usar Imraldi

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

Imraldi solo está disponible como jeringa precargada o pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible usar Imraldi con niños que necesiten una dosis inferior a los 40 mg completos. Si se necesita una dosis alternativa se deben usar otros medicamentos que ofrezcan esta opción.

<u>Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante</u>

Imraldi 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 de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única.

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

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

<u>Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular</u>

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

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

<u>Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis</u>

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

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

Adultos con psoriasis

La posología normal en adultos con psoriasis 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 una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Imraldidurante 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 peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de Imraldi 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 al día durante dos días consecutivos) seguida por una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en 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 Imraldi es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida por 40 mg en semanas alternas a partir de una semana más tarde. Si tiene una respuesta inadecuada a Imraldi 40 mg en semanas alternas, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales 80 mg cada dos semanas.

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

Adultos con enfermedad de Crohn

El régimen 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 un efecto más rápido, 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. Si el efecto de esta dosis no es suficiente, 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 de 40 kg o más:

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas más tarde. 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 al 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. Si el efecto de esta dosis no es suficiente, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con colitis ulcerosa

El régimen de dosificación habitual de Imraldi en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (la dosis se la puede administrar mediante cuatro inyecciones en un día o con dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días seguidos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas más tarde, y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si el efecto de esta dosis no es suficiente, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con uveítis no infecciosa

El régimen de dosificación habitual en adultos con uveítis no infecciosa es de 80 mg (como dos inyecciones en un día) inicialmente, seguido de 40 mg en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial. Continúe inyectando Imraldi durante el tiempo que le haya indicado su médico.

En la uveítis no infecciosa se puede continuar con la administración de corticoesteroides o de los medicamentos que actúan sobre el sistema inmunitario durante el uso de Imraldi. Imraldi también se puede administrar solo.

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

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

La dosis habitual de Imraldi 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

Imraldi se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). Para instrucciones de uso, consulte la sección 7.

Si usa más Imraldi del que debe:

Si accidentalmente se inyecta Imraldi con más frecuencia de la que debiera, debe informar de ello a su médico o farmacéutico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Imraldi:

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Imraldi 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 Imraldi:

La decisión de dejar de usar Imraldi 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 hasta 4 meses después o más desde la última inyección de Imraldi.

Busque atención médica urgentemente 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 inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

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 de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- 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;
- somnolencia y dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de 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 que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematoma (una hinchazón palpable con sangre coagulada);
- 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 (acumulación de líquido en el organismo que provoca la hinchazón del tejido afectado);
- 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, incluido el cáncer del sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de la piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (más frecuentemente como una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión nerviosa);
- 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;
- infarto de miocardio;
- 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 (acumulación de grasa en las células hepáticas);
- 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 1000 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 hacia el ojo, y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad 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 localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse 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 con adalimumab observados en los ensayos clínicos 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 1000 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 Imraldi

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 de la caja después de “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 la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una pluma precargada individual de Imraldi temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 28 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar la pluma a temperatura ambiente, debe usarla en los siguientes 28 días o desecharla, incluso si la vuelve a meter en la nevera.
Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma de la nevera, y la fecha después de la cual debe desechar la jeringa.

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 Imraldi

- El principio activo es adalimumab.
- Los demás componentes son: citrato de sodio, ácido cítrico monohidrato, histidina, clorhidrato monohidrato de histidina, sorbitol, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Imraldi 40 mg solución inyectable en pluma precargada se suministra como 0,8 ml de solución transparente e incolora.

Imraldi está disponible en envases que contienen 1, 2, 4 o 6 pluma(s) precargada(s) con una jeringa precargada dentro (vidrio tipo I) con una aguja de acero inoxidable, un protector de aguja rígido, un émbolo de goma para el uso del paciente y 2, 2, 4 o 6 toallitas con alcohol incluidas en el envase correspondiente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Dinamarca

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Lietuva
Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti
Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija
Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România
Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom
Biogen Idec Limited (UK)
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Fecha de la última revisión de este prospecto:

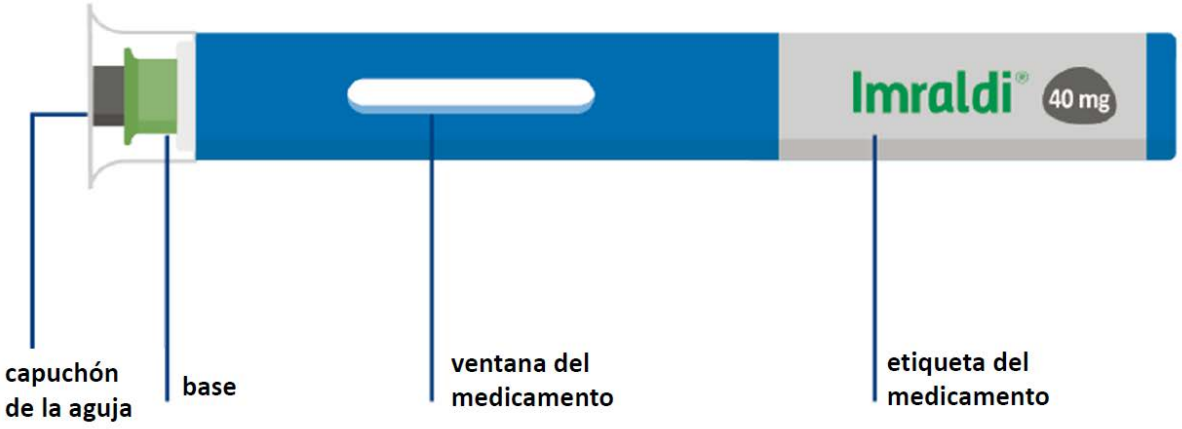
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

7. Instrucciones de uso

Siga atentamente estas instrucciones de uso y en poco tiempo desarrollará una rutina para poner la inyección con seguridad.

- Antes de ponerse la inyección usted mismo pida a su médico o enfermero que le muestre cómo usar la pluma precargada. Su médico o enfermero debe asegurarse de que usted puede usar correctamente la pluma.

Pluma precargada con una sola dosis



Su pluma precargada no tiene botón.
La aguja está oculta debajo de la base verde. La inyección se iniciar de manera automática cuando aprieta firmemente la pluma precargada sobre la piel.

Cuidado de su pluma precargada

Conservación de la pluma

- Conserve la pluma en el frigorífico, pero no la congele.
- Mantenga la pluma en su caja y protegida de la luz.
- Mantenga la pluma fuera de la vista y del alcance de los niños.

Eliminación de la pluma

- Use cada pluma una sola vez. Nunca reutilice una pluma.
- Tire la pluma usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero o farmacéutico.

Precauciones

- Si se le ha caído la pluma CON el capuchón puede usar la pluma.
  Si se le ha caído la pluma SIN el capuchón, no la use. Es posible que la auja esté sucia o dañada.
- No use una pluma dañada.

Cuidado del lugar de la inyección

- Elija una zona con grasa para poner la inyección
  Las zonas con grasa, como el abdomen, son por lo general los mejores lugares para poner la inyección. Las zonas con grasa son buenas para insertar correctamente la aguja.
- Utilice un lugar diferente para cada nueva inyección
  Cuando elija un lugar para la inyección escoja un sitio que no haya usado recientemente para que no le duela ni aparezcan hematomas.

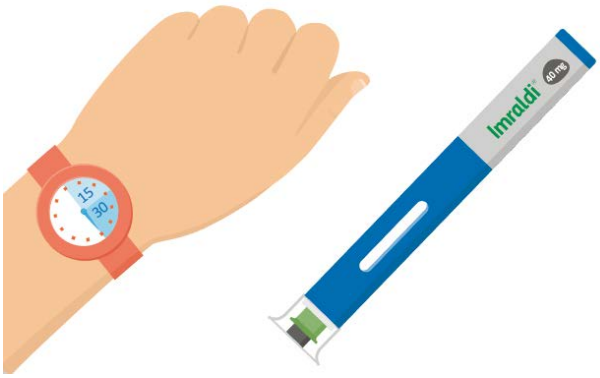
Cómo inyectar con su pluma precargada

1. Reúna los materiales necesarios para la inyección

Coloque la pluma precargada y las toallitas con alcohol sobre una superficie limpia y seca.

- ¡No olvide lavarse las manos!
- ¡No quite todavía el capuchón!

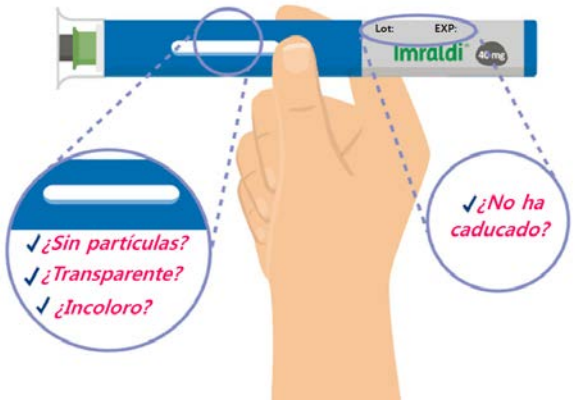
2. Espere entre 15-30 minutos



Espere entre 15-30 minutos para que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente; esto ayuda a reducir el dolor durante la inyección.

- ¡No quite todavía el capuchón!

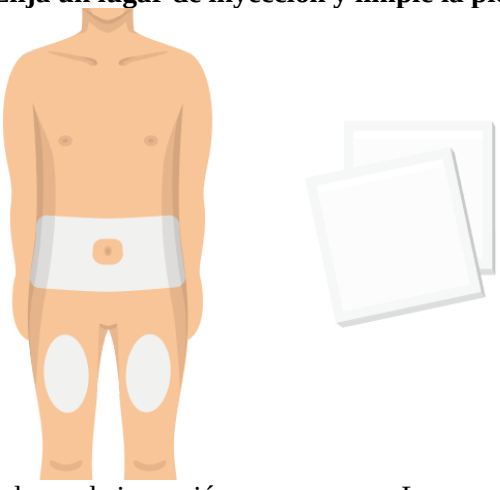
3. Compruebe el medicamento y la fecha de caducidad



Asegúrese siempre de que el medicamento es transparente, no presenta partículas y no ha caducado. Si el medicamento no es trasparente, tiene partículas o ha caducado, no lo use.
Es posible que vea una burbuja de aire, es normal y no es motivo para desechar el medicamento.

- ¡No quite todavía el capuchón!

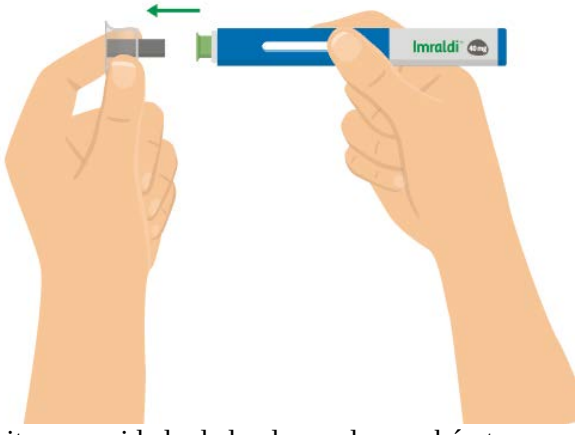
4. Elija un lugar de inyección y limpie la piel



Elija un lugar de inyección en su cuerpo. Las zonas más adecuadas son el abdomen (excepto la zona alrededor del ombligo) y los muslos.
Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol. No vuelva a tocar la zona antes de la inyección.

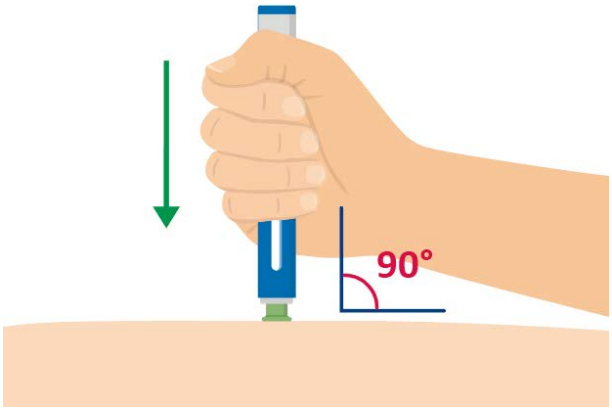
- Evite las zonas de la piel doloridas, magullada, con cicatrices, escamas o placas rojas.

5. Quite el capuchón transparente de la aguja



Quite con cuidado de la pluma el capuchón transparente de la aguja con núcleo metálico.
Es normal que salgan unas gotas de líquido de la aguja.
Si quita el capuchón de la aguja antes de estar preparado para la inyección**, no lo vuelva a poner** porque podría doblar o dañar la aguja. Podría pincharse accidentalmente o desperdiciar el medicamento.

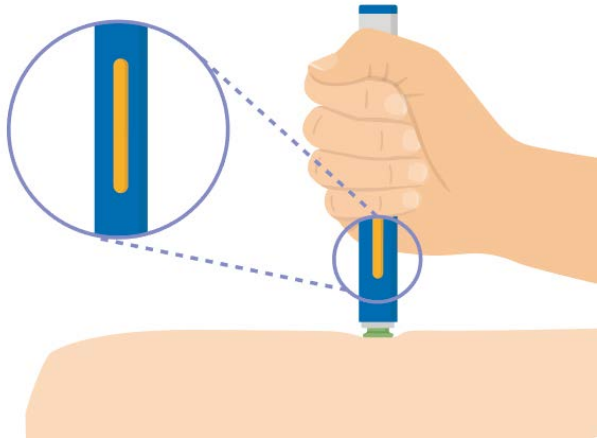
6. Coloque la base verde, apriete y mantenga la presión



Coloque la base verde en vertical (90 grados) sobre la piel, y presione la pluma precargada hacia abajo con firmeza para que se inicie la inyección.

- La inyección comienza cuando usted presiona hacia abajo. Puede que oiga un 1er clic.

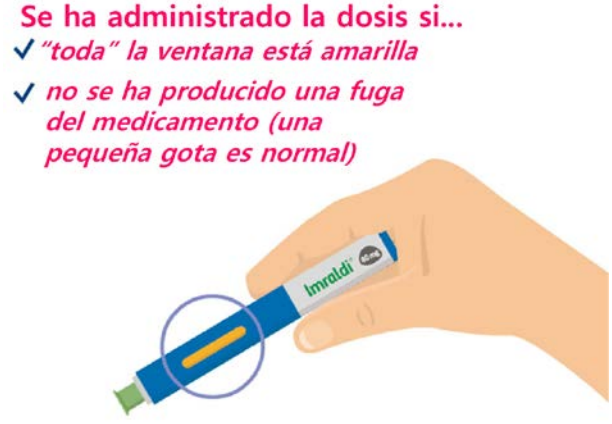
7. Mantenga la presión



Mantenga la pluma contra la piel hasta que el indicador amarillo llene la ventana del medicamento y deje de moverse.

- Varios segundos después puede que oiga un 2º clic.

8. Confirme la finalización y deseche



Después de inyectar el medicamento Imraldi confirme que toda la ventana está amarilla.
Deseche la pluma usada en un contenedor especial como le indicó su médico, enfermero o farmacéutico.

¿No está seguro de haber administrado su dosis completa? Póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico.