

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,4 ml contiene 20 mg de adalimumab.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante producido en células de ovario de hámster chino.

Excipientes con efecto conocido

Amsparity 20 mg solución inyectable contiene 0,08 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada con una dosis única de 0,4 ml, lo que equivale a 0,2 mg/ml de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente de incolora a marrón muy claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Amsparity 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 (FAME).

Amsparity se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia ver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

Amsparity 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.

Uveítis pediátrica

Amsparity está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han presentado 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 Amsparity debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que Amsparity está indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Amsparity (ver sección 4.4). A los pacientes tratados con Amsparity se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

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

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

Posología

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

Tabla 1. Dosis de Amsparity para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en los pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis asociada a entesitis

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

Tabla 2. Dosis de Amsparity para pacientes con artritis asociada a entesitis

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

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Tabla 3. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

La continuación del tratamiento más allá de las 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 Amsparity, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

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

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la Semana 4
<40 kg	40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 kg	80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento de dosis:

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en la Semana 12.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años en esta indicación.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

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

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

Tabla 5. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	Pauta posológica
<30 kg	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
≥30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie la terapia con Amsparity, 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 el tratamiento de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de Amsparity 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 una evaluación anual del beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo (ver sección 5.1).

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Forma de administración

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

Amsparity está disponible en otras dosis y presentaciones.

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 cardíaca moderada a grave (clases III/IV de la NYHA [Asociación de Cardiología de Nueva York, por sus siglas en inglés]) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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

El tratamiento con Amsparity 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 Amsparity 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, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver “Otras infecciones oportunistas”).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Amsparity deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Amsparity 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 Amsparity en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con enfermedades previas 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 tuberculosis extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Amsparity, 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 Amsparity (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 Amsparity y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Amsparity en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis 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 Amsparity.

Otras infecciones oportunistas

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

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Amsparity. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

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

Se monitorizarán 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 del VHB que requieran tratamiento con Amsparity. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Amsparity e iniciar un tratamiento antiviral 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 el Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Amsparity 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 Amsparity. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Amsparity y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Amsparity 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, células B, 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 ámbito poscomercialización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento $\leq$ 18 años de edad), incluyendo adalimumab en el ámbito poscomercialización. 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 poscomercialización, 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 azatioprina 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 Amsparity (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 continúe 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, debería examinarse la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Amsparity. 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 notificaron 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 del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por ser grandes fumadores.

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 (por ejemplo, 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 (por ejemplo, fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Amsparity. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Amsparity.

Vacunas

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Amsparity 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 Amsparity y es positivo para anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Amsparity (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAME 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 en monoterapia. 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).

Teniendo en cuenta 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 FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección 4.5).

Cirugía

La experiencia en seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica se debe considerar la larga vida media de adalimumab. El paciente que requiere cirugía mientras está siendo tratado con Amsparity, debe controlarse estrechamente para detectar la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia en seguridad en los pacientes sometidos a 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” mencionadas anteriormente.

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato

Este medicamento contiene polisorbato 80. Amsparity 20 mg solución inyectable contiene 0,08 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada con una dosis única de 0,4 ml, lo que equivale a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Polisorbato 80 puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso en 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 Amsparity y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF”).

La administración conjunta de Amsparity y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAME 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 Amsparity.

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, se incluyeron 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 terminaron 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 ajustada 1,31, IC del 95 % 0,38-4,52), y 16/152 (10,5 %) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustada 1,14, IC del 95 % 0,31-4,16). La OR ajustada (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95 % 0,45-2,73) 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 TNF, 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 pasar a través de la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, Amsparity 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 adalimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Amsparity (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes 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 espondiloartritis 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 pivotaes controlados que incluyeron 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 pivotaes fue del 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y del 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 musculoesquelético.

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 poscomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la Tabla 6: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 neumonía 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 zóster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo <i>mycobacterium avium</i>), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹ , sarcoma de Kaposi

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
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 raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹ , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
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, derrame pleural ¹
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
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
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluido 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), onicoclasia, 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
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluidos incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso ²
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8

** incluyendo los estudios abiertos de extensión

¹ incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

² El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes 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 pivotaes 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, blastomycosis, coccidioidomycosis, 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 pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4-10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 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 (IC 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 (IC del 95 %) de 2,7 (1,4-5,4) por 1.000 pacientes/año 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 (IC 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 poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada espontáneamente de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada espontáneamente 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 poscomercialización, 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 en 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 en 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados en 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron 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 al inicio del estudio.

En los ensayos clínicos controlados en 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

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 durante un máximo de 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4 % de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

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

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 en monoterapia.

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. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Amsparity es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF 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 los 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 a 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 la inflamación (proteína C reactiva [PCR] y la velocidad de sedimentación globular [VSG]) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los valores iniciales 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 TNF. 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 en adultos

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 en cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg, o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este ensayo. Al primero se le administraron inyecciones de placebo semanales 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 de 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 metotrexato en monoterapia en la reducción de los signos, síntomas y velocidad de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas. Tras completar las primeras 104 semanas, se incluyeron 497 pacientes en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas hasta un periodo de 10 años.

La variable principal de los ensayos de artritis reumatoide I, II y III, y la secundaria del ensayo de artritis reumatoide IV era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la Semana 24 o en la 26. La variable principal del ensayo de artritis reumatoide V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la Semana 52. Los ensayos de artritis reumatoide III y V tenían otro objetivo primario adicional a las 52 semanas, el retraso en la progresión

de la enfermedad (detectado por medio de rayos-X). El ensayo de artritis reumatoide III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida.

Respuesta ACR

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

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

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

^a Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, Ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas, y

Ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

^{**} p <0,01, adalimumab versus placebo

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

En la fase de extensión abierta del ensayo III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 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 los 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0 %) tenían respuesta ACR 20; 56 pacientes (69,1 %) tenían respuesta ACR 50; y 43 pacientes (53,1 %) tenían respuesta ACR 70.

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la

monoterapia con adalimumab en la Semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la Semana 104 (ver Tabla 8).

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

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

- ^a el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
- ^b el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
- ^c el 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 el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 (PCR) <2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente moderada a grave. La respuesta a las dos monoterapias fue similar ($p = 0,447$). De los 342 sujetos inicialmente aleatorizados a recibir adalimumab en monoterapia o la combinación adalimumab/metotrexato que se incluyeron en la extensión abierta del estudio, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre esos, se notificó 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 (ITSm) y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver Tabla 9).

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

radiográficamente. De estos, 40 pacientes analizados no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el inicio del estudio en el ITSm 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 (IC del 95 % ^b)	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 IC 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 (IC del 95 %)	Adalimumab n = 274 (IC del 95 %)	Adalimumab/ MTX n = 268 (IC del 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	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 el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

^c el 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 desde los valores iniciales del Índice Total de Sharp $\leq 0,5$) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato (63,8 % y 61,2 %, respectivamente) en comparación con metotrexato en monoterapia (37,4 % y 33,5 %, respectivamente, $p < 0,001$) y con adalimumab en monoterapia (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 los valores iniciales del 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 los valores iniciales 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.

Psoriasis en placas en adultos

Se valoró la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica ($BSA \geq 10\%$ y $PASI \geq 12$ o ≥ 10) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos doble ciego aleatorizados. El 73 % de los pacientes incluidos 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 aleatorizado 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 $\geq PASI 75$ (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 $PASI \geq 75$ 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 al inicio fue de 18,9 y la PGA 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 MTX pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con MTX 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 “leve” (<1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis en 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 11 y 12).

Tabla 11. Ensayo Ps I (REVEAL) – Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg 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: Sin lesiones/mínimas lesiones	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 12. Ensayo Ps II (CHAMPION) – Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg 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: Sin lesiones/mínimas lesiones	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 retratamiento, respectivamente.

Un total de 233 respondedores PASI 75 en las Semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el Ensayo 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 un estudio de extensión abierto de evaluación de retirada y retratamiento. 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 rebrote 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 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 en manos y/o pies. 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 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron adalimumab obtuvieron una PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” en las manos y/o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el Ensayo Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver Tabla 13). 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 13. Ensayo Ps IV – Resultados de eficacia a las Semanas 16, 26 y 52

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

^a p <0,001, adalimumab vs. placebo

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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 (CAI) ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos aleatorizados 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 CAI <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 CAI ≥ 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 14.

Tabla 14. 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 valores p 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 15. 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 15. Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

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

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

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

^a De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo.

Entre los pacientes que no respondieron en la Semana 4, el 43 % de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab respondió hasta la Semana 12, comparado con el 30 % de los pacientes con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no habían respondido en la

Semana 4 se benefician del tratamiento continuado de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado pasada la Semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Se realizó un seguimiento durante 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del ensayo I de enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los ensayos II y 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.

Uveítis en adultos

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 del 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 (VH, por sus siglas en inglés) y mejor agudeza visual corregida (BCVA, por sus siglas en inglés).

Los pacientes que completaron los estudios UV I y UV II fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión no controlado a largo plazo con una duración planificada originalmente de 78 semanas. Se permitió a los pacientes continuar con la medicación del estudio después de la Semana 78 hasta que tuvieran acceso a adalimumab.

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 16). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 1).

Tabla 16. Tiempo hasta fallo del tratamiento en los estudios UV I y UV II

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

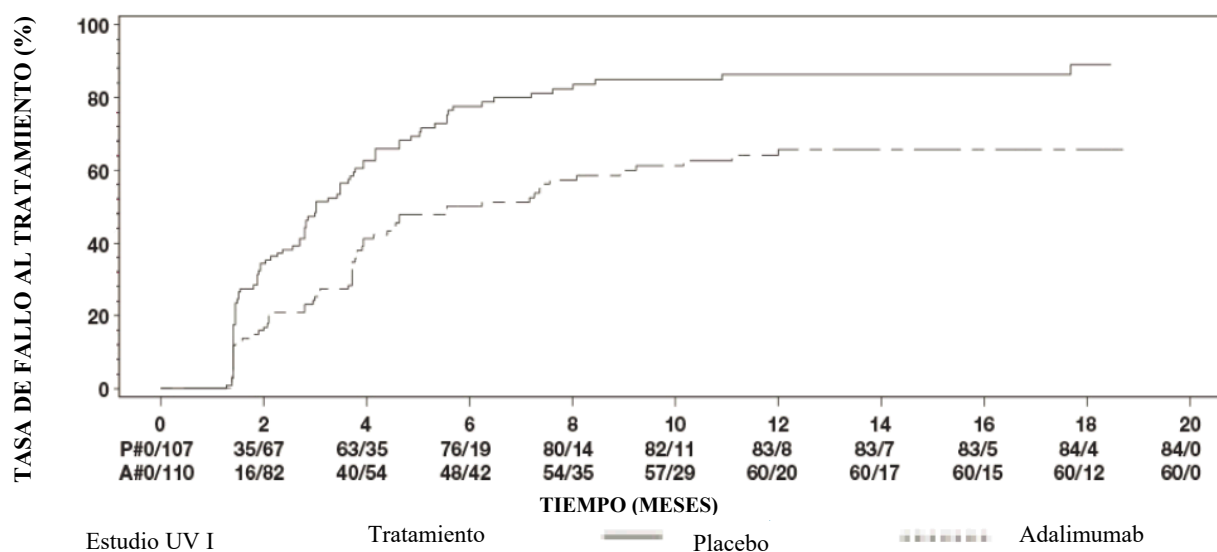
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 (Estudio UV I), o hasta o después de la Semana 2 (Estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

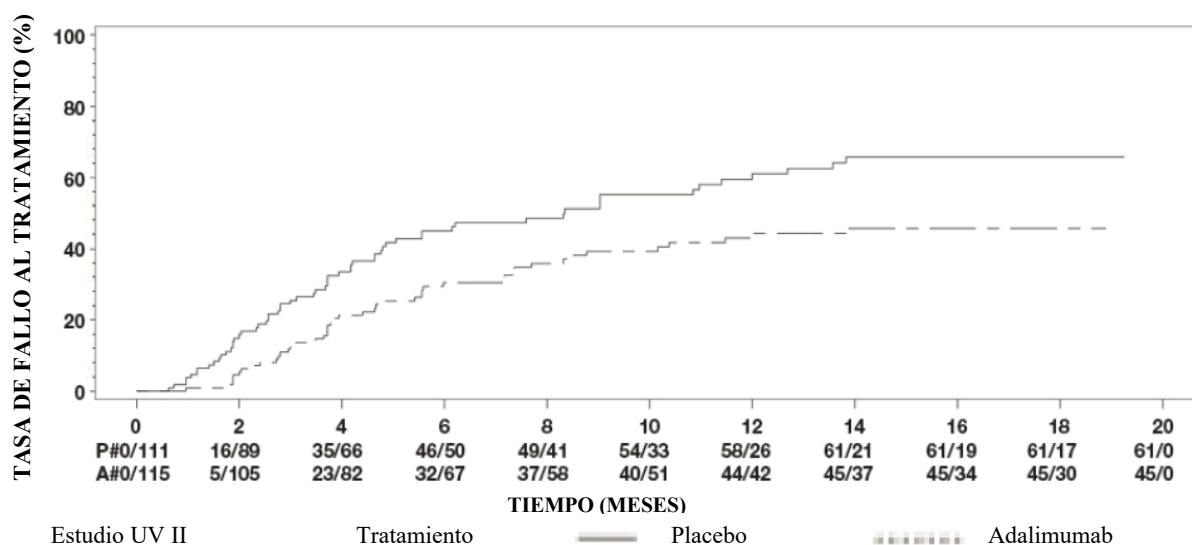
^a CR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

^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 1: Curvas de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo del 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 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (por ejemplo, por desviaciones o por 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 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74 %) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) fueron en inactividad (no lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior $\leq 0,5+$, grado VH $\leq 0,5+$) con una dosis concomitante de esteroides $\leq 7,5$ mg al día, y 178 (66,2 %) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida (< 5 letras de deterioro) en el 88,6 % de los ojos en la Semana 78. Los datos más allá de la Semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. Generalmente, entre los pacientes que discontinuaron el estudio, el 18 % fue debido a efectos adversos, y el 8 % 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 en ambos ensayos clínicos 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.

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

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 activa o de curso poliarticular, que tenían una variedad de tipos de AIJ (más frecuentemente factor reumatoide negativo o poliartitis positiva y oligoartritis extendida).

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o prednisona ($\leq 0,2$ mg/kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 17.

Tabla 17. Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida en la fase inicial abierta

Grupo de edad	Número inicial de pacientes n (%)	Dosis mínima, 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 la exacerbación de la enfermedad adalimumab 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios de exacerbación se definieron como un empeoramiento ≥ 30 % desde el nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios ACR-pediátricos básicos, ≥ 2 articulaciones activas, y una mejora de >30 % en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o en la exacerbación de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser incluidos en la fase de extensión abierta.

Tabla 18. Respuesta ACR-pediátrico 30 en el estudio 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)
Exacerbación 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 exacerbación 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 más.

La respuesta global fue generalmente mejor, y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y MTX en comparación con adalimumab en monoterapia. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con MTX y en monoterapia en pacientes para los que el uso de MTX 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 (entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o más y un peso <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única vía inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con MTX concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINE.

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5 % y del 90,0 %, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3 %/61,3 %/38,7 % y del 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR-pediátrico 30) en la semana 24 ($n = 27$ de 30 pacientes), la respuesta ACR-pediátrico 30 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 en semanas alternas durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m² de BSA de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto a los valores iniciales 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 disminución porcentual 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 de -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 26 de los 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 respuesta ACR-pediátrico 50 y la respuesta ACR-pediátrico 70.

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

una valoración global del médico [PGA, por sus siglas en inglés] ≥ 4 o un BSA $>20\%$ o $>10\%$ con lesiones muy gruesas o con una respuesta al índice de gravedad y área de la psoriasis [PASI, por sus siglas en inglés] ≥ 20 o ≥ 10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico, helioterapia o fototerapia.

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

Tabla 19. 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 enfermedad (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 respuesta PASI 75 y la PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se mantuvieron durante al menos 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos relevantes de seguridad.

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, por sus siglas en inglés) >30 . Los sujetos tenían que haber fallado en el tratamiento 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 20.

Tabla 20. Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis bajas	Dosis estándar
<40 kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
≥40 kg	20 mg en semanas alternas	40 mg en 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 21. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 22.

Tabla 21. Estudio de EC pediátrica – PCDAI remisión y respuesta clínica

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

* valor p para la comparación Dosis estándar versus Dosis baja.

Tabla 22. Estudio de EC pediátrica – Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas

	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas	Dosis bajas 20/10 mg semanas alternas	Valor p¹
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 inmunomoduladores²	N = 60	N = 57	
Semana 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisión de fistulas³	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-basales

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 estadística y clínicamente significativas desde el inicio para parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

Cien 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.

Uveítis pediátrica

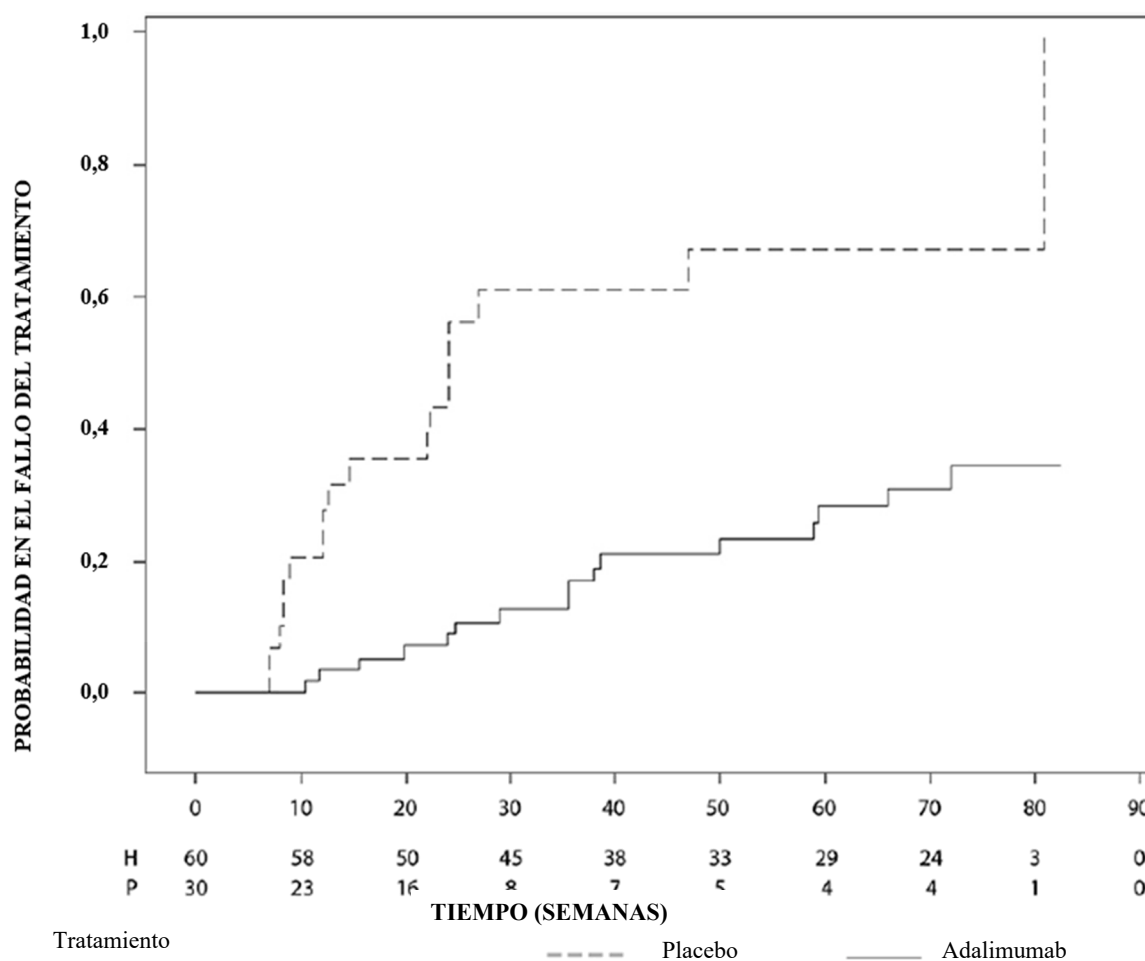
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y <18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, o 20 mg de adalimumab (si <30 kg) o 40 mg de adalimumab (si $\geq$ 30 kg) en semanas alternas en combinación con su dosis inicial 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 oculares, el uso no permitido 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 2, $P < 0,0001$ del *log rank test*). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo (HR = 0,25 [IC del 95 %: 0,12-0,49]).

Figura 2: 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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m² (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 $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a < 4 años o de 4 años o más y un peso < 15 kg dosificados con 24 mg/m² de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m² (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de $8,8 \pm 6,6$ µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y $11,8 \pm 4,3$ µg/ml con metotrexato concomitante.

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

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 ($\pm$ DS) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la Semana 4 fue $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media ($\pm$ DS) de la concentración valle de adalimumab en la Semana 52 fue de $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml para el grupo de la dosis estándar y $3,5 \pm 2,2$ μ g/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 ($\pm$ DS) de las concentraciones séricas de adalimumab en la Semana 52 fueron $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg semanalmente) y $6,7 \pm 3,5$ (20/10 mg semanalmente).

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 predichas indican que en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

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 μ g/ml (IC del 95 %: 1-6 μ g/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 similar aparente de aproximadamente 4,5 μ g/ml (IC del 95 % 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Adultos

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 ($\sim$ 40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (Vss) 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 valle en estado estacionario fue aproximadamente de 5 μ g/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y de 8 a 9 μ g/ml (con tratamiento concomitante con metotrexato), respectivamente. Los niveles plasmáticos de adalimumab en 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.

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

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 valle de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/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 valle de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios valle en estado estacionario de aproximadamente 7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes adultos con uveítis, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semanas alternas empezando en la Semana 1, derivó en concentraciones medias del estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.

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).

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 hepática o renal

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

L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
Sacarosa
Edetato disódico dihidrato
L-metionina
Polisorbato 80

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

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

La jeringa precargada de adalimumab se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C durante un periodo de hasta 30 días. La jeringa se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 30 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Adalimumab 20 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio tipo I) y contiene un émbolo (goma de clorobutilo) y una aguja con protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:

- 2 jeringas precargadas (0,4 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol, cada jeringa precargada se suministra en un blíster.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1415/001

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

Fecha de la primera autorización: 13/febrero/2020

Fecha de la última renovación: 19/septiembre/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity 40 mg/0,8 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial 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.

Excipientes con efecto conocido

Amsparity 40 mg/0,8 ml solución inyectable contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada vial con una dosis única de 0,8 ml, lo que equivale a 0,2 mg/ml de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente de incolora a marrón muy claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Amsparity 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 (FAME).

Amsparity se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia ver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Hidradenitis supurativa (HS) en adolescentes

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

Amsparity 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 pediátrica

Amsparity está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis pediátrica

Amsparity está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han presentado 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 Amsparity debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que Amsparity está indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Amsparity (ver sección 4.4). A los pacientes tratados con Amsparity se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

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

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

Posología

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

Tabla 1. Dosis de Amsparity para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en los pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis asociada a entesitis

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

Tabla 2. Dosis de Amsparity para pacientes con artritis asociada a entesitis

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

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Tabla 3. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

La continuación del tratamiento más allá de las 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 Amsparity, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

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

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

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

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS.

La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección 5.2).

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

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

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

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

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

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

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la Semana 4
<40 kg	40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 kg	80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento de dosis:

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en la Semana 12.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años en esta indicación.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4*
<40 kg	• 80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y • 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥40 kg	• 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y • 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Amsparity deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de Amsparity en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Amsparity puede estar disponible en distintas dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

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

Tabla 6. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	Pauta posológica
<30 kg	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
≥30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie la terapia con Amsparity, 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 el tratamiento de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de Amsparity 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 una evaluación anual del beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo (ver sección 5.1).

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Forma de administración

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

Amsparity está disponible en otras dosis y presentaciones.

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 cardíaca moderada a grave (clases III/IV de la NYHA [Asociación de Cardiología de Nueva York, por sus siglas en inglés]) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 Amsparity. Dado

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

El tratamiento con Amsparity 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 Amsparity 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, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver “Otras infecciones oportunistas”).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Amsparity deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Amsparity 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 Amsparity en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con enfermedades previas 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 tuberculosis extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Amsparity, 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 Amsparity (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 Amsparity y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Amsparity en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis 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 Amsparity.

Otras infecciones oportunistas

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

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Amsparity. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

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

Se monitorizarán 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 del VHB que requieran tratamiento con Amsparity. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Amsparity e iniciar un tratamiento antiviral 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 el Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Amsparity 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 Amsparity. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Amsparity y de forma regular durante

el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Amsparity 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, células B, 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 ámbito poscomercialización 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 de edad), incluyendo adalimumab en el ámbito poscomercialización. 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 poscomercialización, 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 azatioprina 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 Amsparity (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 continúe 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, debería examinarse la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Amsparity. 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 notificaron 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 del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por ser grandes fumadores.

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 (por ejemplo, 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 (por ejemplo, fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Amsparity. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Amsparity.

Vacunas

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Amsparity 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 Amsparity y es positivo para anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Amsparity (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAME 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 en monoterapia. 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).

Teniendo en cuenta 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 FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección 4.5).

Cirugía

La experiencia en seguridad de las intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica se debe considerar la larga vida media de adalimumab. El paciente que requiere cirugía mientras está siendo tratado con Amsparity, debe controlarse estrechamente para detectar la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia en seguridad en los pacientes sometidos a 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” mencionadas anteriormente.

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato

Este medicamento contiene polisorbato 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml solución inyectable contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada vial con una dosis única de 0,8 ml, lo que equivale a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Polisorbato 80 puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso en 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 Amsparity y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF”).

La administración conjunta de Amsparity y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAME 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 Amsparity.

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, se incluyeron 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 terminaron 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 ajustada 1,31, IC del 95 % 0,38-4,52), y 16/152 (10,5 %) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustada 1,14, IC del 95 % 0,31-4,16). La OR ajustada (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95 % 0,45-2,73) 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 TNF, 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 pasar a través de la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, Amsparity 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 adalimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Amsparity (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes 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 espondiloartritis 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 controlados pivotaes que incluyeron 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 pivotaes fue del 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y del 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 musculoesquelético.

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 poscomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la Tabla 7: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 7. 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 neumonía 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 zóster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo <i>mycobacterium avium</i>), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹ , sarcoma de Kaposi
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 raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹ , temblor, neuropatía

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	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	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
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, derrame pleural ¹
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome 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
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluido 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), onicoclasia, 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
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluidos incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso ²
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8

** incluyendo los estudios abiertos de extensión

¹ incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

² El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes 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 pivotaes 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, blastomycosis, coccidioidomycosis, 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 han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. 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 pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4-10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 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 (IC 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 (IC del 95 %) de 2,7 (1,4-5,4) por 1.000 pacientes/año 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 (IC 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 poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada espontáneamente de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada espontáneamente 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 poscomercialización, 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 en 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 en 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados en 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron 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 al inicio del estudio.

En los ensayos clínicos controlados en 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 en 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 durante un máximo de 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4 % de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1 % (1/93) de los pacientes.

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 poscomercialización.

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 en monoterapia.

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. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone

aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Amsparity es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF 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 los 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 a 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 la inflamación (proteína C reactiva [PCR] y la velocidad de sedimentación globular [VSG]) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los valores iniciales 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 TNF. 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 en adultos

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 en cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg, o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este ensayo. Al primero se le administraron inyecciones de placebo semanales 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 de 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 metotrexato en monoterapia 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 8.

Tabla 8. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

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

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

^b 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

^{**} p <0,01, adalimumab versus placebo

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

En la fase de extensión abierta del ensayo III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 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 los 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0 %) tenían respuesta ACR 20; 56 pacientes (69,1 %) tenían respuesta ACR 50; y 43 pacientes (53,1 %) tenían respuesta ACR 70.

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato resultó en 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 9).

Tabla 9. Respuestas ACR en el ensayo de artritis reumatoide V (porcentaje de pacientes)

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

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

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

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

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

Tabla 10. 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 (IC del 95 %^b)	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 JSNd	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexato^b IC 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 11).

Tabla 11. Principales cambios radiográficos en la Semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide V

	MTX n = 257 (IC del 95 %)	Adalimumab n = 274 (IC del 95 %)	Adalimumab/ MTX n = 268 (IC del 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	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 el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.^b el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.^c el 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 desde los valores iniciales del Índice Total de Sharp $\leq 0,5$) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) en comparación con metotrexato en monoterapia (37,4 % y 33,5 %, respectivamente, $p < 0,001$) y con adalimumab en monoterapia (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 los valores iniciales del 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 los valores iniciales 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.

Psoriasis en placas en adultos

Se valoró la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica ($BSA \geq 10\%$ y $PASI \geq 12$ o ≥ 10) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos doble ciego aleatorizados. El 73 % de los pacientes incluidos 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 aleatorizado 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 $\geq PASI 75$ (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 $PASI \geq 75$ 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 al inicio fue de 18,9 y la PGA 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 MTX pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con MTX 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 “leve” (<1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis en 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 12 y 13).

Tabla 12. Ensayo Ps I (REVEAL) — Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg 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: Sin lesiones/mínimas lesiones	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 13. Ensayo Ps II (CHAMPION) — Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg 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: Sin lesiones/mínimas lesiones	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 retratamiento, respectivamente.

Un total de 233 respondedores PASI 75 en las Semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el Ensayo 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 un estudio de extensión abierto de evaluación de retirada y retratamiento. 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 rebrote 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 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 en manos y/o pies. 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 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron adalimumab obtuvieron una PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” en las manos y/o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el Ensayo Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver Tabla 14). 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 14. Ensayo Ps IV — Resultados de eficacia a las Semanas 16, 26 y 52

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

^a p<0,001 adalimumab vs. placebo

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

Hidradenitis supurativa en adultos

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 al tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadio de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios.

En el estudio HS-I (PIONEER I) se evaluó a 307 pacientes en dos periodos de tratamiento. En el Periodo A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 160 mg, en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2, y 40 mg semanales comenzando en la Semana 4 hasta la Semana 11. No se permitió el uso concomitante de antibiótico durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el Periodo A fueron re-aleatorizados en el Periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, 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 semanal 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 semanal, 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 se incluyeron en un estudio de extensión abierto en el que se administraba adalimumab 40 mg semanal. La exposición media en toda la

población tratada con adalimumab fue de 762 días. Durante los tres estudios los pacientes utilizaron líquido antiséptico tópico a diario.

Respuesta clínica

Se evaluó la reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes utilizando la Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR, reducción del recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios de al menos un 50 % sin incremento en el recuento de abscesos ni incremento en el recuento de fistulas 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 15), 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 15. Resultados de eficacia a la semana 12, estudios HS-I y II

	Estudio HS-I		Estudio HS-II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal
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 semanal 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 fistulas drenantes (30,0 % vs 13,9 %, respectivamente).

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

En la Semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal, 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 16).

Tabla 16. Proporción de pacientes^a que alcanzaron una 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 %)

Pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal después de 12 semanas de tratamiento.

Pacientes que cumplieron el criterio especificado en protocolo para pérdida de respuesta o no mejora y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como no-respondedores.

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

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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 aleatorizados 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 17.

Tabla 17. 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 valores p 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 18. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF α 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 18. Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

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

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

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

^a De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo.

Entre los pacientes que no respondieron en la Semana 4, el 43 % de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab respondió hasta la Semana 12, comparado con el 30 % de los pacientes con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no habían respondido en la Semana 4 se benefician del tratamiento continuado de mantenimiento hasta la Semana 12. El

tratamiento continuado pasada la Semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Se realizó un seguimiento durante 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del ensayo I de enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los ensayos II y 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.

Uveítis en adultos

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 del 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 (VH, por sus siglas en inglés) y mejor agudeza visual corregida (BCVA, por sus siglas en inglés).

Los pacientes que completaron los estudios UV I y UV II fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión no controlado a largo plazo con una duración planificada originalmente de 78 semanas. Se permitió a los pacientes continuar con la medicación del estudio después de la Semana 78 hasta que tuvieran acceso a adalimumab.

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 19). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 1).

Tabla 19. Tiempo hasta fallo del tratamiento en los estudios UV I y UV II

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

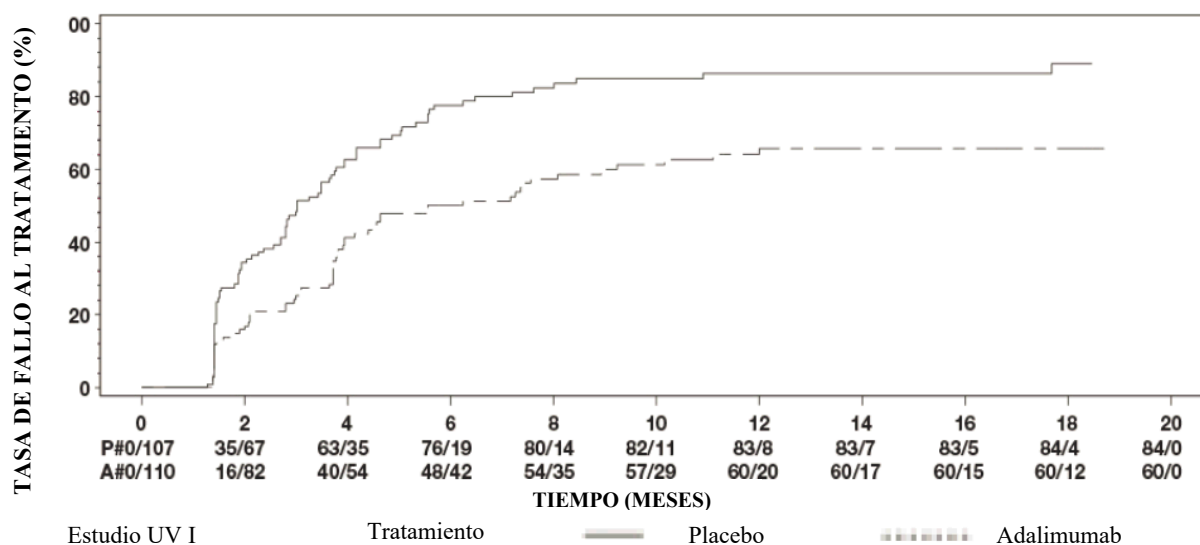
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 (Estudio UV I), o hasta o después de la Semana 2 (Estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

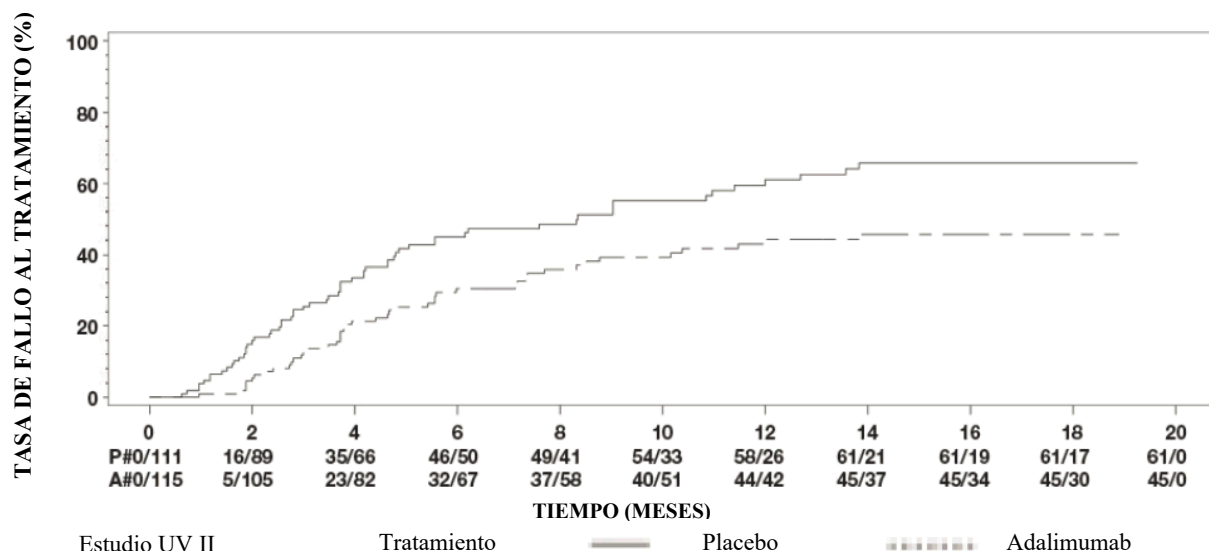
^a CR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

^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 1: Curvas de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo del 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 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (por ejemplo, por desviaciones o por 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 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74 %) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) fueron en inactividad (no lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior $\leq 0,5+$, grado VH $\leq 0,5+$) con una dosis concomitante de esteroides $\leq 7,5$ mg al día, y 178 (66,2 %) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida (<5 letras de deterioro) en el 88,6 % de los ojos en la Semana 78. Los datos más allá de la Semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. Generalmente, entre los pacientes que discontinuaron el estudio, el 18 % fue debido a efectos adversos, y el 8 % 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 en ambos ensayos clínicos 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.

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

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 activa o de curso poliarticular, que tenían una variedad de tipos de AIJ (más frecuentemente factor reumatoide negativo o poliartitis positiva y oligoartritis extendida).

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o prednisona ($\leq 0,2$ mg/kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 20.

Tabla 20. Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida en la fase inicial abierta

Grupo de edad	Número inicial de pacientesn (%)	Dosis mínima, 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 la exacerbación de la enfermedad adalimumab 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios de exacerbación se definieron como un empeoramiento ≥ 30 % desde el nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios ACR-pediátricos básicos, en ≥ 2 articulaciones activas, y una mejora de >30 % en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o en la exacerbación de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser incluidos en la fase de extensión abierta.

Tabla 21. Respuesta ACR-pediátrico 30 en el estudio 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)
Exacerbación 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 exacerbación 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 más.

La respuesta global fue generalmente mejor, y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y MTX en comparación con adalimumab en monoterapia. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con MTX y en monoterapia en pacientes para los que el uso de MTX 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 (entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o más y un peso <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única vía inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con MTX concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINE.

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5 % y del 90,0 %, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3 %/61,3 %/38,7 % y del 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR-pediátrico 30) en la semana 24 ($n = 27$ de 30 pacientes), la respuesta ACR-pediátrico 30 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 en semanas alternas durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m² de BSA de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto a los valores iniciales 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 disminución porcentual 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 de -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 26 de los 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 respuesta ACR-pediátrico 50 y la respuesta ACR-pediátrico 70.

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

una valoración global del médico [PGA, por sus siglas en inglés] ≥ 4 o un BSA $>20\%$ o $>10\%$ con lesiones muy gruesas o con una respuesta en el índice de gravedad y área de la psoriasis [PASI, por sus siglas en inglés] ≥ 20 o ≥ 10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico, helioterapia o fototerapia.

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

Tabla 22. 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 enfermedad (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 respuesta PASI 75 y la PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se mantuvieron durante al menos 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos relevantes de seguridad.

Hidradenitis supurativa en adolescentes

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

Enfermedad de Crohn 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, por sus siglas en inglés) >30 . Los sujetos tenían que haber fallado en el tratamiento 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 23.

Tabla 23. Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis bajas	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	20 mg en semanas alternas	40 mg en 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 24. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 25.

Tabla 24. Estudio de EC pediátrica – PCDAI remisión y respuesta clínica

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

* valor p para la comparación dosis estándar versus dosis baja.

Tabla 25. Estudio de EC pediátrica –Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fístulas

	Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas	Dosis bajas 20/10 mg en 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 inmunomoduladores²	N = 60	N = 57	
Semana 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisión de fístulas³	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-basales.

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 estadística y clínicamente significativas desde el inicio para parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

Cien 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 pediátrica

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de adalimumab en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 93 pacientes pediátricos de entre 5 y 17 años con colitis ulcerosa de moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12 con subpuntuación endoscópica de 2 a 3, confirmada por lectura endoscópica central) que presentaban respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos convencionales. Aproximadamente el 16 % de los pacientes había fracasado a un tratamiento anti-TNF anterior. Los pacientes que recibían corticoesteroides durante la selección pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoesteroides después de la semana 4.

En el periodo de inducción del estudio, se aleatorizó con doble ciego a 77 pacientes en una proporción de 3:2 para que recibieran tratamiento con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2; o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2. Ambos grupos recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6. Tras una enmienda al diseño del estudio, los 16 pacientes restantes inscritos en el periodo de inducción recibieron tratamiento sin enmascaramiento con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

En la semana 8, se aleatorizó de forma igualitaria a 62 pacientes que mostraron respuesta clínica según la puntuación Mayo parcial (PMS, por sus siglas en inglés; definida como un descenso en la PMS de ≥ 2 puntos y ≥ 30 % desde el inicio) para recibir tratamiento de mantenimiento doble ciego con adalimumab a una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, o a una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas. Previo a una enmienda al diseño del estudio, se aleatorizaron a 12 pacientes adicionales que mostraron respuesta clínica según la PMS para recibir placebo, pero no se les incluyó en el análisis de confirmación de eficacia.

La exacerbación de la enfermedad se definió como un aumento de la PMS de al menos 3 puntos (para pacientes con una PMS de 0 a 2 en la semana 8), de al menos 2 puntos (para pacientes con una PMS de 3 a 4 en la semana 8), o de al menos 1 punto (para pacientes con una PMS de 5 a 6 en la semana 8).

Se aleatorizó a los pacientes que cumplían los criterios de exacerbación de la enfermedad en la semana 12 o después de esta para recibir una dosis de reinducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) o una dosis de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) y siguieron recibiendo su régimen de dosis de mantenimiento respectivo posteriormente.

Resultados de eficacia

Las variables coprimarias del estudio fueron la remisión clínica según la PMS (definida como PMS ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual >1) en la semana 8, y la remisión clínica según la puntuación Mayo completa (FMS, por sus siglas en inglés) (definida como una puntuación Mayo de ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual >1) en la semana 52 en pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según

la PMS en la semana 8.

Las tasas de remisión clínica según la PMS en la semana 8 de los pacientes en cada uno de los grupos de inducción doble ciego de adalimumab se presentan en la Tabla 26.

Tabla 26: Remisión clínica según la PMS a las 8 semanas

	Adalimumab^a Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Máximo de 160 mg en la semana 0 y en la semana 1 N = 47
Remisión clínica	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^c Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes a los que les faltaban valores en la semana 8 no habían cumplido el criterio de evaluación

En la semana 52, se evaluaron la remisión clínica según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, la respuesta clínica según la FMS (definida como un descenso en la puntuación Mayo de ≥ 3 puntos y ≥ 30 % desde el inicio) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la curación mucosa (definida como subpuntuación endoscópica Mayo de ≤ 1) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la remisión clínica según la FMS en los pacientes que presentaron remisión en la semana 8 y la proporción de sujetos que presentó remisión sin corticoesteroides según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, de los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de adalimumab doble ciego máximo de 40 mg en semanas alternas (0,6 mg/kg) y máximo de 40 mg cada semana (0,6 mg/kg) (Tabla 27).

Tabla 27: Resultados de eficacia a las 52 semanas

	Adalimumab^a Máximo de 40 mg en semanas alternas N = 31	Adalimumab^b Máximo de 40 mg cada semana N = 31
Remisión clínica en respondedores según la PMS en la semana 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Remisión clínica en respondedores según la PMS en la semana 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Curación mucosa en respondedores según la PMS en la semana 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Remisión clínica en pacientes en remisión según la PMS en la semana 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisión sin corticoesteroides en respondedores según la PMS en la semana 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana

^c En pacientes con tratamiento concomitante de corticoesteroides en el inicio

Nota: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52

Las variables exploratorias de eficacia adicionales fueron la respuesta clínica según el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (definido como un descenso de PUCAI de ≥ 20 puntos desde el inicio) y la remisión clínica según PUCAI (definida como PUCAI < 10) en la semana 8 y en la semana 52 (Tabla 28).

Tabla 28: Resultados de los criterios de valoración exploratorios según PUCAI

	Semana 8	
	Adalimumab^a Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Máximo de 160 mg en la semana 0 y en la semana 1 N = 47
Remisión clínica según PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Respuesta clínica según PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Semana 52	
	Adalimumab^d Máximo de 40 mg en semanas alternas N = 31	Adalimumab^e Máximo de 40 mg cada semana N = 31
Remisión clínica según PUCAI para respondedores según la PMS en la semana 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Respuesta clínica según PUCAI para respondedores según la PMS en la semana 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^c Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^d Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas

^e Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación

Nota 3: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.

De los pacientes tratados con adalimumab que recibieron tratamiento de reinducción durante el periodo de mantenimiento, 2/6 (33 %) consiguieron una respuesta clínica según la FMS en la semana 52.

Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y WPAI (Work Productivity and Activity Impairment, puntuación del deterioro de la actividad y la productividad laboral) de los grupos tratados con adalimumab.

Se observaron aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en la velocidad de crecimiento en los grupos tratados con adalimumab, y aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en el índice de masa corporal en sujetos con la dosis alta de mantenimiento de un máximo de 40 mg (0,6 mg/kg) cada semana.

Uveítis pediátrica

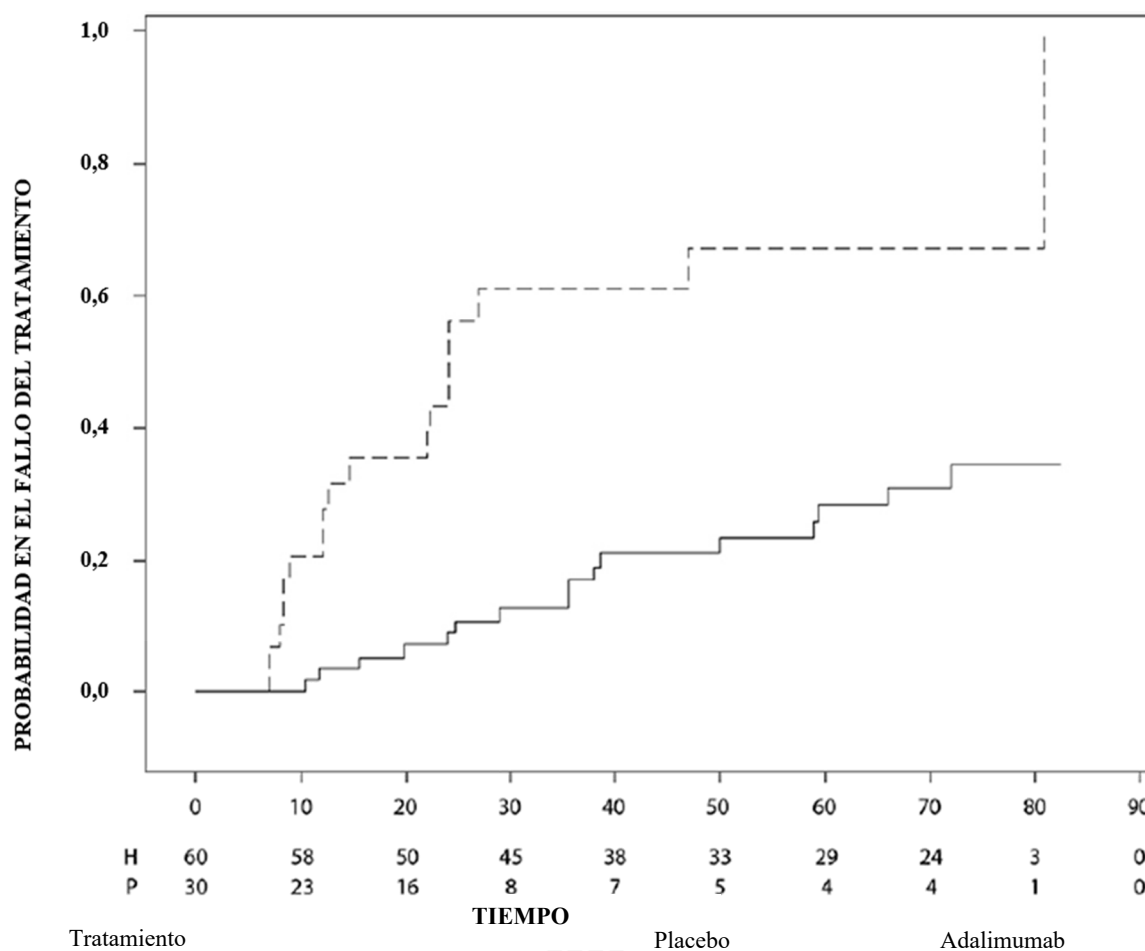
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y <18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, o 20 mg de adalimumab (si <30 kg) o 40 mg de adalimumab (si ≥ 30 kg) en semanas alternas en combinación con su dosis inicial 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 oculares; el uso no permitido 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 2, $P < 0,0001$ del *log rank test*). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo ($HR = 0,25$ [IC del 95 %: 0,12-0,49]).

Figura 2: 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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m² (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 $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a <4 años o de 4 años o más y un peso <15 kg dosificados con 24 mg/m² de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m² (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de $8,8 \pm 6,6$ µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y $11,8 \pm 4,3$ µg/ml con metotrexato concomitante.

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

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 adalimumab 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 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 ($\pm$ DS) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la Semana 4 fue $15,7 \pm 6,6$ µg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y $10,6 \pm 6,1$ µg/ml para pacientes <40 kg (80/40 mg).

Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media ($\pm$ DS) de la concentración valle de adalimumab en la Semana 52 fue de $9,5 \pm 5,6$ µg/ml para el grupo de la dosis estándar y $3,5 \pm 2,2$ 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 ($\pm$ DS) de las concentraciones séricas de adalimumab en la Semana 52 fueron $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg semanalmente) y $6,7 \pm 3,5$ (20/10 mg semanalmente).

Tras la administración subcutánea de una dosis basada en el peso corporal de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, la concentración sérica media de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de $5,01 \pm 3,28$ µg/ml en la semana 52. Para pacientes que recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica media ($\pm$ DE) de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de $15,7 \pm 5,60$ µg/ml en la semana 52.

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 predichas indican que en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

Basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ARE), se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta PedACR50. La concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta PedACR50 (EC50) fue 3 µg/ml (IC del 95 %: 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 similar aparente de aproximadamente 4,5 µg/ml (IC del 95 % 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Adultos

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 (Vss) 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 valle en estado estacionario fue aproximadamente de 5 µg/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y de 8 a 9 µg/ml (con tratamiento concomitante con metotrexato), respectivamente. Los niveles plasmáticos de adalimumab en 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.

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

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 80 mg en la Semana 2 alcanzan concentraciones séricas de adalimumab de aproximadamente de 7 a 8 µg/ml en la Semana 2 y en la Semana 4. La media de las concentraciones del estado estacionario en la Semana 12 hasta la Semana 36 fueron aproximadamente de 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg cada semana de tratamiento.

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 valle de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/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 valle de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios valle en estado estacionario de aproximadamente 7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes adultos con uveítis, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semanas alternas empezando en la Semana 1, derivó en concentraciones medias del estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.

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 y CU).

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 hepática o renal

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

L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
Sacarosa
Edetato disódico dihidrato
L-metionina
Polisorbato 80
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

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Un vial individual de Amsparity se puede almacenar a una temperatura máxima de 30°C durante un periodo de hasta 30 días. La jeringa se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 30 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Amsparity 40 mg solución inyectable en vial de un solo uso (vidrio tipo I), cerrado con tapón de goma, cápsula de aluminio y precinto flip-off.

1 envase de 2 cajas conteniendo cada una:

1 vial (0,8 ml de solución estéril), una jeringa vacía estéril para inyección, 1 aguja, 1 adaptador para el vial y dos toallitas impregnadas en alcohol.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1415/002

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

Fecha de la primera autorización: 13/febrero/2020

Fecha de la última renovación: 19/septiembre/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

Amsparity 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.

Excipientes con efecto conocido

Amsparity 40 mg solución inyectable contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada con una dosis única y en cada pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml, lo que equivale a 0,2 mg/ml de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente de incolora a marrón muy claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Amsparity 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.

Amsparity 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

Amsparity 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 (FAME).

Amsparity se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia ver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Amsparity 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 (AINE).

Artritis psoriásica

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

Psoriasis

Amsparity 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

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

Hidradenitis supurativa

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

Enfermedad de Crohn

Amsparity 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

Amsparity 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

Amsparity 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 corticoesteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

Amsparity está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Amsparity 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

Amsparity está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han presentado 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 Amsparity debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que Amsparity está indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Amsparity (ver sección 4.4). A los pacientes tratados con Amsparity se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

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

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

Posología

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Amsparity. 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 Amsparity 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.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo antes de una cirugía o si se produce una infección grave. Los datos disponibles indican que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

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

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

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

Psoriasis

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Hidradenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Amsparity 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 después (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 Amsparity. Durante el tratamiento con Amsparity se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

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

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Amsparity 40 mg semanalmente u 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).

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn

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

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Amsparity y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Amsparity. 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 Amsparity 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg de Amsparity semanales u 80 mg cada dos semanas.

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Amsparity 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 Amsparity 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 80 mg de Amsparity 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 Amsparity no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis

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

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Amsparity se administra en semanas

alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Amsparity para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en los pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis asociada a entesitis

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

Tabla 2. Dosis de Amsparity para pacientes con artritis asociada a entesitis

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

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

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Tabla 3. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

La continuación del tratamiento más allá de las 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 Amsparity, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

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

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

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

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

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

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

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

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

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

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

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de enfermedad de hidradenitis supurativa no es relevante.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la Semana 4
<40 kg	40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 kg	80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento de dosis:

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en la Semana 12.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años en esta indicación.

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4*
<40 kg	80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥40 kg	160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Amsparity deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de Amsparity en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Amsparity puede estar disponible en distintas dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

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

Tabla 6. Dosis de Amsparity para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	Pauta posológica
<30 kg	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
≥30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie la terapia con Amsparity, 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 Amsparity 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 una evaluación anual del beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo (ver sección 5.1).

Amsparity puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Forma de administración

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

Amsparity está disponible en otras dosis y presentaciones.

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 cardíaca moderada a grave (clases III/IV de la NYHA [Asociación de Cardiología de Nueva York, por sus siglas en inglés]) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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

El tratamiento con Amsparity 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 Amsparity 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, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver “Otras infecciones oportunistas”).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Amsparity deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Amsparity 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 Amsparity en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con enfermedades previas 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 tuberculosis extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Amsparity, 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 Amsparity (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 Amsparity y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Amsparity en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis 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 Amsparity.

Otras infecciones oportunistas

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

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Amsparity. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

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

Se monitorizarán 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 del VHB que requieran tratamiento con Amsparity. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Amsparity e iniciar un tratamiento antiviral 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 el Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Amsparity 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 Amsparity. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Amsparity y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Amsparity 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, células B, 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 ámbito poscomercialización 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 de edad), incluyendo adalimumab en el ámbito poscomercialización. 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 poscomercialización, 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 azatioprina 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 Amsparity (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 continúe 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, debería examinarse la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Amsparity. 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 notificaron 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 del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por ser grandes fumadores.

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 las 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 (por ejemplo, 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 (por ejemplo, fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Amsparity. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Amsparity.

Vacunas

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Amsparity 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 Amsparity y es positivo para anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Amsparity (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAME 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 en monoterapia. 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).

Teniendo en cuenta 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 FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección 4.5).

Cirugía

La experiencia en seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica se debe considerar la larga vida media de adalimumab. El paciente que requiere cirugía mientras está siendo tratado con Amsparity, debe controlarse estrechamente para detectar la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia en seguridad en los pacientes sometidos a 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” mencionadas anteriormente.

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato

Este medicamento contiene polisorbato 80. Amsparity 40 mg solución inyectable contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada y pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml, lo que equivale a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Polisorbato 80 puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso en 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 Amsparity y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF”).

La administración conjunta de Amsparity y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAME 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 Amsparity.

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, se incluyeron 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 terminaron 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 ajustada 1,31, IC del 95 % 0,38-4,52), y 16/152 (10,5 %) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustada 1,14, IC del 95 % 0,31-4,16). La OR ajustada (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95 % 0,45-2,73) 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 TNF, 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 pasar a través de la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, Amsparity 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 adalimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Amsparity (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes 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 espondiloartritis 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 pivotaes controlados que incluyeron 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 pivotaes fue del 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y del 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 musculoesquelético.

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 poscomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la Tabla 7: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 7. 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 neumonía 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 zóster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo <i>mycobacterium avium</i>), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹ , sarcoma de Kaposi

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
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 raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹ , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
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, derrame pleural ¹
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
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
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluido 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), onicoclasia, 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
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluidos incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso ²
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8

** incluyendo los estudios abiertos de extensión

¹ incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

² El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes 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 pivotaes 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, coccidioidomicosis, 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 han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. 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 pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4-10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 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 (IC 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 (IC del 95 %) de 2,7 (1,4-5,4) por 1.000 pacientes/año 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 (IC 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 poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada espontáneamente de enfermedades

neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada espontáneamente 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 poscomercialización, 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 en 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 en 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados en 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron 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 al inicio del estudio.

En los ensayos clínicos controlados en 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 en 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 durante un máximo de 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4 % de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1 % (1/93) de los pacientes.

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 poscomercialización.

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 en monoterapia.

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. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Amsparity es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF 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 los 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 a 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 la inflamación (proteína C reactiva [PCR] y la velocidad de sedimentación globular [VSG]) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los valores iniciales 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 TNF. 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 en cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg, o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este ensayo. Al primero se le administraron inyecciones de placebo semanales 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 de 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 metotrexato en monoterapia 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 8.

Tabla 8. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

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

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

^b 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

** p < 0,01, adalimumab versus placebo

En los ensayos de artritis reumatoide I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, valoración por parte del médico y del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, resultados del índice de discapacidad (HAQ) y

valores PCR (mg/dl) mejoraron a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el ensayo de artritis reumatoide III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas.

En la fase de extensión abierta del ensayo III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 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 los 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0 %) tenían respuesta ACR 20; 56 pacientes (69,1 %) tenían respuesta ACR 50; y 43 pacientes (53,1 %) tenían respuesta ACR 70.

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato resultó en 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 9).

Tabla 9. Respuestas ACR en el ensayo de artritis reumatoide V (porcentaje de pacientes)

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

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

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

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

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

Tabla 10. 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 (IC del 95 % ^b)	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 IC 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 11).

Tabla 11. Principales cambios radiográficos en la Semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide V

	MTX n = 257 (IC del 95 %)	Adalimumab n = 274 (IC del 95 %)	Adalimumab/ MTX n = 268 (IC del 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	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 el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

^c el 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 desde los valores iniciales del Índice Total de Sharp $\leq 0,5$) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) en comparación con metotrexato en monoterapia (37,4 % y 33,5 % respectivamente, $p < 0,001$) y con adalimumab en monoterapia (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 los valores iniciales del 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 los valores iniciales 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 a 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.

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 12).

Tabla 12. Respuesta de eficacia en el ensayo I de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo – Reducción de signos y síntomas

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

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

^a Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante

^b Índice de Bath para la actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante.

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

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

Ensayo EspA ax-nr I

En el ensayo EspA ax-nr I, se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg en semanas alternas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración en 185 pacientes con EspA ax-nr activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,4 en pacientes tratados con adalimumab y 6,5 en aquellos en placebo) que presentaron respuesta insuficiente o intolerancia a ≥ 1 AINE, o contraindicación para AINE.

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 AINE. 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 13).

Tabla 13. Respuesta de eficacia en el ensayo EspA ax-nr I controlado con placebo

Doble ciego Respuesta 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 %***
	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h RMN articulaciones sacroilíacas ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN espinal ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis

^b Índice de Bath para la actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante.

^c Puntuación de la actividad de la enfermedad de Espondilitis Anquilosante

^d Cambio medio a partir del valor basal

^e n = 91 placebo y n = 87 adalimumab

^f Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (mg/l)

^g n = 73 placebo y n = 70 adalimumab

^h Consorcio de Canadá de Investigación de Espondiloartritis

ⁱ n = 84 placebo y adalimumab

^j n = 82 placebo y n = 85 adalimumab

***, **, * Estadísticamente significativa a p <0,001, <0,01, y <0,05, respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

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

Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejoría significativa de los signos de inflamación en las Articulaciones Sacroilíacas y Espinal, medido por PCR hs y 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-S y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel basal hasta la Semana 12 comparado con placebo. Se mantuvieron las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y la función física durante la fase de extensión abierta hasta la Semana 156.

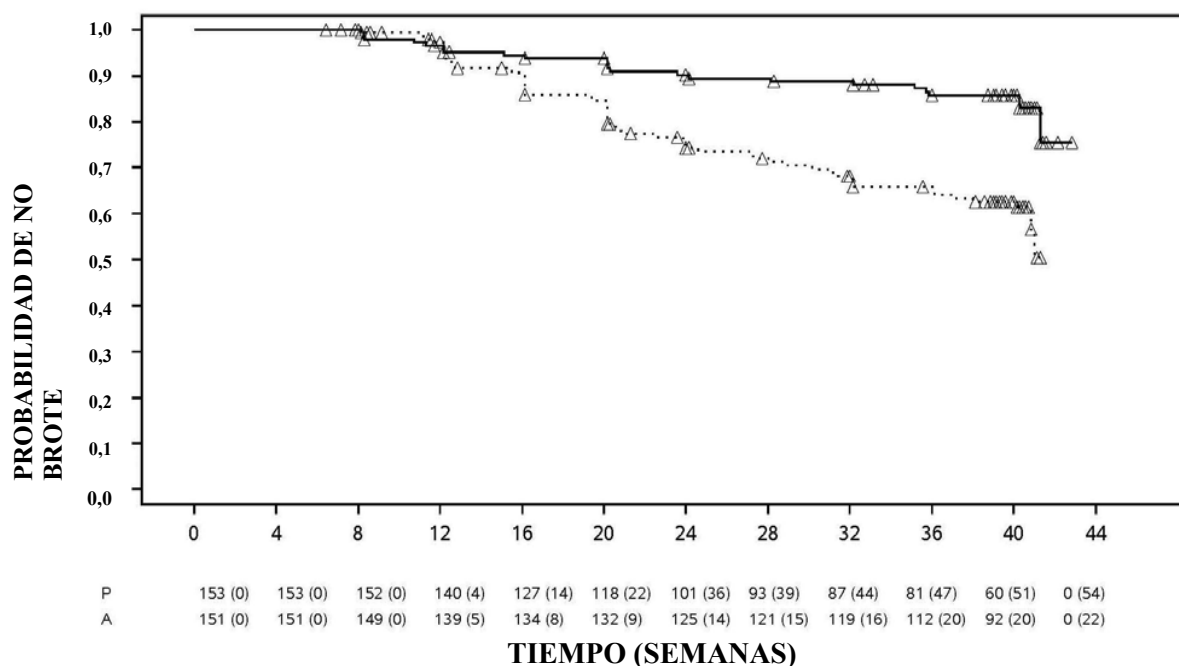
Ensayo EspA ax-nr II

673 pacientes con EspA ax-nr activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad [BASDAI] fue de 7,0) que tuvieron respuesta inadecuada a ≥ 2 AINE, o intolerancia o contraindicación a AINE participaron en la fase abierta del estudio EspA ax-nr II durante el cual recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 28 semanas.

Estos pacientes también presentaban evidencia objetiva de inflamación en RMN en las articulaciones sacroilíacas o vertebral o PCR-us elevado. Los pacientes que alcanzaron remisión sostenida durante al menos 12 semanas ($n = 305$) (ASDAS $< 1,3$ en las semanas 16, 20, 24, y 28) durante la fase abierta fueron posteriormente aleatorizados para continuar recibiendo tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas ($n = 152$) o placebo ($n = 153$) durante 40 semanas adicionales en la fase de doble ciego controlada con placebo (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 $\geq 2,1$ en dos de las visitas consecutivas con cuatro semanas de diferencia. Durante la fase de doble ciego, una mayor proporción 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 hasta el brote en el ensayo EspA ax-nr II



Tratamiento — Placebo — Adalimumab Δ Censurado
 Nota: P = Placebo (número en riesgo (con brote)); A = adalimumab (número en riesgo (con brote)).

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

Antes de la Semana 68, los pacientes que continuaron con el tratamiento con adalimumab mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa comparado con los pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante la fase de doble ciego del ensayo (Tabla 14).

Tabla 14. 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 Enfermedad inactiva	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 la actividad de la 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 (FAME). Una vez finalizados ambos estudios, 383 pacientes se incluyeron en un ensayo de extensión abierto, en el que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

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

Tabla 15. Respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

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

*** p<0,001 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

* p<0,05 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo de artritis psoriásica I eran similares con o sin 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 radiografías 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 $\pm$ DS) $0,8 \pm 2,5$ en el grupo de placebo (en la Semana 24) frente a $0,0 \pm 1,9$, 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 mejora 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 incluidos 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 aleatorizado doble ciego (ensayo de psoriasis III).

En el ensayo clínico de 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 $\geq$ 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 Assessment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %).

El ensayo clínico de 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 “leve” (<1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis en 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 16 y 17).

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

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	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 17. Ensayo Ps II (CHAMPION) – Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg 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: Sin lesiones/mínimas lesiones	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 realeatorización 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 retratamiento, respectivamente.

Un total de 233 respondedores PASI 75 en las Semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el ensayo 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 retratamiento en un estudio de extensión abierto de. 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 rebrote 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 en manos y/o pies. 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 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron adalimumab obtuvieron una PGA de “sin lesiones” a “mínimas 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 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 18). 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 18. Ensayo Ps IV – Resultados de eficacia a las Semanas 16, 26 y 52

Variable	Semana 16 Controlado con placebo		Semana 26 Controlado con placebo		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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejora (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p<0,001 adalimumab vs. placebo

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

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 al tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadio de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios.

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

el Periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, 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 semanal 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 semanal, 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 se incluyeron en un estudio de extensión abierto en el que se administraba adalimumab 40 mg semanal. La exposición media en toda la población tratada con adalimumab fue de 762 días. Durante los tres estudios los pacientes utilizaron líquido antiséptico tópico a diario.

Respuesta clínica

Se evaluó la reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes utilizando la Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR, reducción del recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios de al menos un 50 %, sin incremento en el recuento de abscesos ni incremento en el recuento de fistulas 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 19), 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 19. Resultados de eficacia a la Semana 12, estudios HS-I y II

	Estudio HS-I		Estudio HS-II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal
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 semanal 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 fistulas 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 específica para piel, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, estudios HS-I y HS-II); la satisfacción global del paciente con el tratamiento farmacológico medida por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento – medicación (TSQM, estudios HS-I y HS-II), y la salud física medida por la puntuación del componente físico de la SF-36 (estudio HS-I).

En la Semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal, 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 20).

Tabla 20. Proporción de pacientes^a que alcanzaron una 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 semanal después de 12 semanas de tratamiento.

^b Pacientes que cumplieron el criterio especificado en protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como no-respondedores.

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

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

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 aleatorizados 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 corticosteroides 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 21.

Tabla 21. 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 valores p 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 22. 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 22. Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

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

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

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

^a En aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo.

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

Se realizó un seguimiento durante 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del ensayo I de enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los ensayos II y 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.

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 % respectivamente, $p = 0,031$) y en el estudio UC-II (17 % vs. 9 % respectivamente, $p = 0,019$). En el estudio UC-II, entre aquellos tratados con adalimumab que estaban en remisión en la Semana 8, 21/41 (51 %) estaban en remisión en la Semana 52.

Los resultados del estudio poblacional UC-II se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23. Respuesta, remisión y curación de la mucosa en el ensayo UC-II (porcentaje de pacientes)

	Placebo	Adalimumab 40 mg en semanas alternas
Semana 52	N = 246	N = 248
Respuesta Clínica	18 %	30 %*
Remisión Clínica	9 %	17 %*
Curación de la Mucosa	15 %	25 %*
Remisión libre de esteroides ≥ 90 días ^a	6 %	13 %*
Semanas 8 y 52	(N = 140)	(N = 150)
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 subpuntuación del sangrado rectal (RBS) ≥ 1 o una RBS absoluta de 0 o 1.

* $p < 0,05$ se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

** $p < 0,001$ se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

^a En aquellos que recibían corticoesteroides en estado basal.

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

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

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

Tasas de hospitalización

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

Calidad de vida

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

Uveítis

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

semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunosupresor no biológico.

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

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

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue “tiempo hasta fallo del 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 (VH, por sus siglas en inglés) y mejor agudeza visual corregida (BCVA, por sus siglas en inglés).

Los pacientes que completaron los estudios UV I y UV II fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión no controlado a largo plazo con una duración planificada originalmente de 78 semanas. Se permitió a los pacientes continuar con la medicación del estudio después de la Semana 78 hasta que tuvieran acceso a adalimumab.

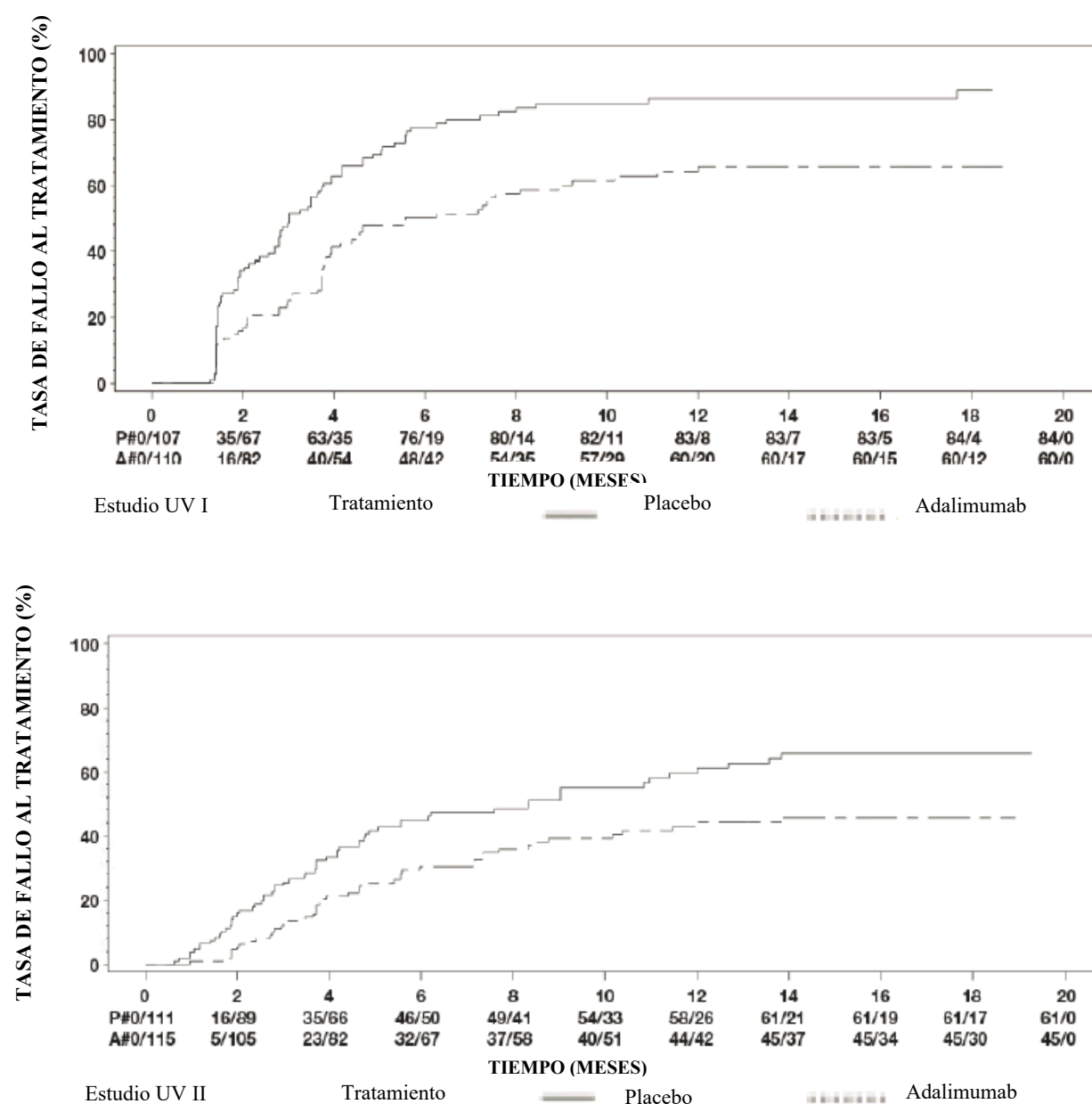
Respuesta clínica

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 24). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 2).

Tabla 24. Tiempo hasta fallo del 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 el HR^a	Valor p^b
Tiempo hasta fallo del tratamiento hasta o después de la Semana 6 en el estudio UV I						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 – 0,70	<0,001
Tiempo hasta fallo del tratamiento hasta o después de la Semana 2 en el estudio UV II						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39 – 0,84	0,004
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la Semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.						
^a CR 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 que resume el tiempo hasta fallo del tratamiento en o
és 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 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (p.ej., por desviaciones o por 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 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74 %) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) fueron en inactividad (no lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior $\leq 0,5+$, grado VH $\leq 0,5+$) con una dosis concomitante de esteroides $\leq 7,5$ mg al día, y 178 (66,2 %) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida (<5 letras de deterioro) en el 88,6 % de los ojos a la Semana 78. Los datos más allá de la

Semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. En general, entre los pacientes que discontinuaron el estudio, el 18 % fue debido a efectos adversos, y el 8 % 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 en ambos ensayos clínicos 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.

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

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 activa o de curso poliarticular, que tenían una variedad de tipos de AIJ (más frecuentemente factor reumatoide negativo o poliartitis positiva y oligoartritis extendida).

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o prednisona ($\leq 0,2$ mg/kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 25.

Tabla 25. Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida en la fase inicial abierta

Grupo de edad	Número inicial de pacientesn (%)	Dosis mínima, 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 la

exacerbación de la enfermedad adalimumab 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios de exacerbación se definieron como un empeoramiento ≥ 30 % desde el nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios ACR-pediátricos básicos, en ≥ 2 articulaciones activas, y una mejora de > 30 % en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o en la exacerbación de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser incluidos en la fase de extensión abierta.

Tabla 26. 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)
Exacerbación 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 exacerbación 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 más.

La respuesta global fue generalmente mejor, y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y MTX en comparación con adalimumab en monoterapia. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con MTX y en monoterapia en pacientes para los que el uso de MTX 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 (entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o más y un peso <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única vía inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con MTX concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINE.

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5 % y del 90,0 %, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3 %/61,3 %/38,7 % y del 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR-pediátrico 30) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), la respuesta ACR-pediátrico 30 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 en semanas alternas durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m² de BSA de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto a los valores iniciales 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 disminución porcentual 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 de -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 26 de los 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 respuesta ACR-pediátrico 50 y la respuesta ACR-pediátrico 70.

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 una valoración global del médico (PGA, por sus siglas en inglés) ≥ 4 o un BSA >20 % o >10 % con lesiones muy gruesas o con una respuesta al índice de gravedad y área de la psoriasis [PASI, por sus siglas en inglés] ≥ 20 o ≥ 10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico, helioterapia o fototerapia.

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

Tabla 27. 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 enfermedad (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 respuesta PASI 75 y la PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se mantuvieron durante al menos 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos relevantes de seguridad.

Hidradenitis supurativa en adolescentes

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

Enfermedad de Crohn 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, por sus siglas en inglés) >30. Los sujetos tenían que haber fallado en el tratamiento 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 28.

Tabla 28. Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis bajas	Dosis estándar
<40 kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
≥40 kg	20 mg en semanas alternas	40 mg en 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 29. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 30.

Tabla 29. Estudio de EC pediátrica – PCDAI remisión y respuesta clínica

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

* valor p para la comparación dosis estándar versus dosis baja.

Tabla 30. Estudio de EC pediátrica –Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fístulas

	Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas	Dosis bajas 20/10 mg en semanas alternas	Valor p¹
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 inmunomoduladores²	N = 60	N = 57	
Semana 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisión de fístulas³	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 fístulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas post-basales.

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 estadística y clínicamente significativas desde el inicio para parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

Cien 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 pediátrica

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de adalimumab en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 93 pacientes pediátricos de entre 5 y 17 años con colitis ulcerosa de moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12 con subpuntuación endoscópica de 2 a 3, confirmada por lectura endoscópica central) que presentaban respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos convencionales. Aproximadamente el 16 % de los pacientes había fracasado a un tratamiento anti-TNF

anterior. Los pacientes que recibían corticoesteroides durante la selección pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoesteroides después de la semana 4.

En el periodo de inducción del estudio, se aleatorizó a 77 pacientes en una proporción de 3:2 para que recibieran tratamiento doble ciego con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2; o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2. Ambos grupos recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6. Tras una enmienda al diseño del estudio, los 16 pacientes restantes inscritos en el periodo de inducción recibieron tratamiento sin enmascaramiento con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

En la semana 8, se aleatorizó de forma igualitaria a 62 pacientes que mostraron respuesta clínica según la puntuación Mayo parcial (PMS, por sus siglas en inglés; definida como un descenso de la PMS de ≥ 2 puntos y ≥ 30 % desde el inicio) para recibir tratamiento de mantenimiento doble ciego con adalimumab a una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, o a una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas. Previo a una enmienda al diseño del estudio, se aleatorizaron a 12 pacientes adicionales que mostraron respuesta clínica según la PMS para recibir placebo, pero no se les incluyó en el análisis de confirmación de eficacia.

La exacerbación de la enfermedad se definió como un aumento de la PMS de al menos 3 puntos (para pacientes con una PMS de 0 a 2 en la semana 8), de al menos 2 puntos (para pacientes con una PMS de 3 a 4 en la semana 8), o de al menos 1 punto (para pacientes con una PMS de 5 a 6 en la semana 8).

Se aleatorizó a los pacientes que cumplían los criterios de exacerbación de la enfermedad en la semana 12 o después de esta para recibir una dosis de reinducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) o una dosis de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) y siguieron recibiendo su régimen de dosis de mantenimiento respectivo posteriormente.

Resultados de eficacia

Las variables coprimarias del estudio fueron la remisión clínica según la PMS (definida como PMS ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual >1) en la semana 8, y la remisión clínica según la puntuación Mayo completa (FMS, por sus siglas en inglés) (definida como una puntuación Mayo de ≤ 2 y ninguna

subpuntuación individual >1) en la semana 52 en pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según la PMS en la semana 8.

Las tasas de remisión clínica según la PMS en la semana 8 de los pacientes en cada uno de los grupos de inducción doble ciego de adalimumab se presentan en la Tabla 31.

Tabla 31: Remisión clínica según la PMS a las 8 semanas

	Adalimumab^a Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Máximo de 160 mg en la semana 0 y en la semana 1 N = 47
Remisión clínica	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^c Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes a los que les faltaban valores en la semana 8 no habían cumplido el criterio de evaluación

En la semana 52, se evaluaron la remisión clínica según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, la respuesta clínica según la FMS (definida como un descenso en la puntuación Mayo de ≥ 3 puntos y ≥ 30 % desde el inicio) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la curación mucosa (definida como subpuntuación endoscópica Mayo de ≤ 1) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la remisión clínica según la FMS en los pacientes que presentaron remisión en la semana 8 y la proporción de sujetos que presentó remisión sin corticoesteroides según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, de los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de adalimumab doble ciego máximo de 40 mg en semanas alternas (0,6 mg/kg) y máximo de 40 mg cada semana (0,6 mg/kg) (Tabla 32).

Tabla 32: Resultados de eficacia a las 52 semanas

	Adalimumab^a Máximo de 40 mg en semanas alternas N = 31	Adalimumab^b Máximo de 40 mg cada semana N = 31
Remisión clínica en respondedores según la PMS en la semana 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Remisión clínica en respondedores según la PMS en la semana 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Curación mucosa en respondedores según la PMS en la semana 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Remisión clínica en pacientes en remisión según la PMS en la semana 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisión sin corticoesteroides en respondedores según la PMS en la semana 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana

^c En pacientes con tratamiento concomitante de corticoesteroides en el inicio

Nota: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52

Las variables exploratorias de eficacia adicionales fueron la respuesta clínica según el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (definido como un descenso de PUCAI de ≥ 20 puntos desde el inicio) y la remisión clínica según PUCAI (definida como PUCAI < 10) en la semana 8 y en la semana 52 (Tabla 33).

Tabla 33: Resultados de los criterios de valoración exploratorios según PUCAI

	Semana 8	
	Adalimumab ^a Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1 N = 30	Adalimumab ^{b,c} Máximo de 160 mg en la semana 0 y en la semana 1 N = 47
Remisión clínica según PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Respuesta clínica según PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Semana 52	
	Adalimumab ^d Máximo de 40 mg en semanas alternas N = 31	Adalimumab ^e Máximo de 40 mg cada semana N = 31
Remisión clínica según PUCAI para respondedores según la PMS en la semana 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Respuesta clínica según PUCAI para respondedores según la PMS en la semana 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^c Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^d Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas

^e Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación

Nota 3: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.

De los pacientes tratados con adalimumab que recibieron tratamiento de reinducción durante el periodo de mantenimiento, 2/6 (33 %) consiguieron una respuesta clínica según la FMS en la semana 52.

Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y WPAI (Work Productivity and Activity Impairment, puntuación del deterioro de la actividad y la productividad laboral) de los grupos tratados con adalimumab.

Se observaron aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en la velocidad de crecimiento en los grupos tratados con adalimumab, y aumentos clínicamente significativos (mejoras)

desde el inicio en el índice de masa corporal en sujetos con la dosis alta de mantenimiento de un máximo de 40 mg (0,6 mg/kg) cada semana.

Uveítis pediátrica

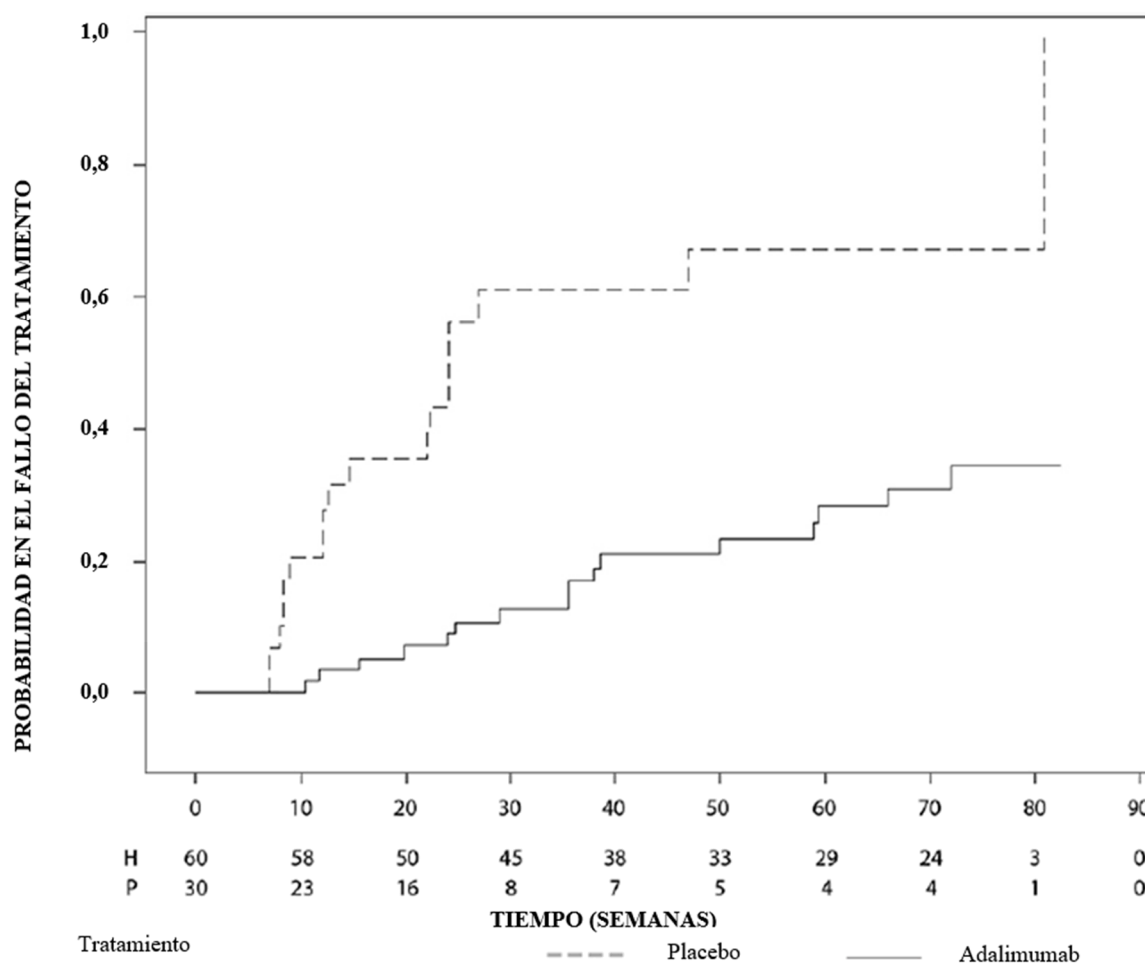
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y <18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, o 20 mg de adalimumab (si <30 kg) o 40 mg de adalimumab (si $\geq$ 30 kg) en semanas alternas en combinación con su dosis inicial 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 oculares, el uso no permitido de medicamentos concomitantes y una suspensión del tratamiento por un largo periodo de tiempo.

Respuesta clínica

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

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 (Vss) 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 µg/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y de 8 a 9 µg/ml (con metotrexato concomitante), respectivamente. 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/m² (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

$5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102 % CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7 % CV) con metotrexato concomitante.

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

Tras la administración de 24 mg/m^2 (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ para adalimumab sin metotrexato concomitante y $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm\text{DS}$) en el estado estacionario en la Semana 68 fue de $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

En pacientes adultos con psoriasis, la media de la concentración en el punto mínimo en el estado estacionario fue de $5 \mu\text{g/ml}$ durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

Tras la administración subcutánea de 0,8 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media ($\pm\text{DS}$) de las concentraciones de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79 % CV).

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 80 mg en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente de 7 a $8 \mu\text{g/ml}$ 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 $10 \mu\text{g/ml}$ 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 adalimumab 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 $5,5 \mu\text{g/ml}$ 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 $12 \mu\text{g/ml}$ durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente $7 \mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm\text{DS}$) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la Semana 4 fue de $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ para pacientes $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) y de $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ para pacientes <40 kg (80/40 mg).

Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media ($\pm$ DS) de la concentración valle de adalimumab en la Semana 52 fue de $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml para el grupo de la dosis estándar y de $3,5 \pm 2,2$ μ g/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 ($\pm$ DS) de las concentraciones séricas de adalimumab en la Semana 52 fueron $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg semanalmente) y $6,7 \pm 3,5$ (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 μ g/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de 8 μ g/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

Tras la administración subcutánea de una dosis basada en el peso corporal de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, la concentración sérica media de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de $5,01 \pm 3,28$ μ g/ml en la semana 52. Para pacientes que recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica media ($\pm$ DE) de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de $15,7 \pm 5,60$ μ g/ml en la semana 52.

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 μ g/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 predichas 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 y CU).

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 μ g/ml (IC del 95 %: 1-6 μ g/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 similar aparente de aproximadamente 4,5 μ g/ml (IC del 95 % 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

L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
Sacarosa
Edetato disódico dihidrato
L-metionina
Polisorbato 80
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

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

La jeringa precargada o la pluma precargada de Amsparity se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C durante un periodo de hasta 30 días. La jeringa o la pluma se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 30 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio tipo I) con un émbolo (goma de clorobutilo) y una aguja con protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:

- 1 jeringa precargada (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol que se suministra en un blíster.
- 2 jeringas precargadas (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol, cada jeringa precargada se suministra en un blíster.
- 4 jeringas precargadas (0,8 ml de solución estéril) con 4 toallitas impregnadas en alcohol, cada jeringa precargada se suministra en un blíster.
- 6 jeringas precargadas (0,8 ml de solución estéril) con 6 toallitas impregnadas en alcohol, cada jeringa precargada se suministra en un blíster.

Amsparity 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Amsparity 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para pacientes que contiene una jeringa precargada. La jeringa de dentro de la pluma es de vidrio Tipo I y contiene un émbolo (goma de clorobutilo) y una aguja con protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:

- 1 pluma precargada (0,8 ml de solución estéril), con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 2 plumas precargadas (0,8 ml de solución estéril), con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 4 plumas precargadas (0,8 ml de solución estéril), con 4 toallitas impregnadas en alcohol.
- 6 plumas precargadas (0,8 ml de solución estéril), con 6 toallitas impregnadas en 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

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

Fecha de la primera autorización: 13/febrero/2020

Fecha de la última renovación: 19/septiembre/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
EEUU

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

o

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: 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 IPs 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 titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

- infecciones, incluido tuberculosis
- cáncer
- problemas del sistema nervioso
- vacunas

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
2 jeringas precargadas
2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Para uso pediátrico

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1415/001

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Amsparity 20 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 A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA BANDEJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. OTROS

Para las instrucciones de conservación, consultar el prospecto.

Para un solo uso.

Para uso pediátrico

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amsparity 20 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/0,4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adalimumab 40 mg/0,8 ml solución inyectable
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Contiene dos envases cada uno para una sola inyección

Cada envase incluye:

1 vial

1 jeringa estéril para inyección

1 aguja estéril

1 adaptador para vial estéril

2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para uso pediátrico

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1415/002

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Amsparity 40 mg/0.8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adalimumab 40 mg/0,8 ml solución inyectable
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial

1 jeringa estéril para inyección

1 aguja estéril

1 adaptador para vial estéril

2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Para uso pediátrico

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 ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1415/002

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Amsparity 40 mg/0.8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amsparity 40 mg/0,8 ml inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

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

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

2 toallitas impregnadas en alcohol

2 jeringas precargadas

2 toallitas impregnadas en alcohol

4 jeringas precargadas

4 toallitas impregnadas en alcohol

6 jeringas precargadas

6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

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

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

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Amsparity 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 A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA BANDEJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. OTROS

Para las instrucciones de conservación, consultar el prospecto.

Para un solo uso

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amsparity 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

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

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 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 impregnadas en alcohol

2 plumas precargadas

2 toallitas impregnadas en alcohol

4 plumas precargadas

4 toallitas impregnadas en alcohol

6 plumas precargadas

6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

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

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

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Amsparity 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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Amsparity 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

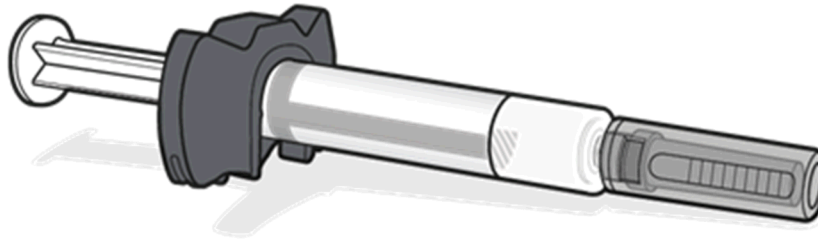
40 mg/0,8 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Amsparity 20 mg solución inyectable en jeringa precargada Adalimumab



Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- El médico de su hijo también le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que debe conocer antes de que su hijo reciba Amsparity y durante el tratamiento con Amsparity. Conserve esta tarjeta de información para el paciente con usted o su hijo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarlos.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Amsparity y para qué se utiliza

Amsparity contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensa) del cuerpo de su hijo.

Amsparity está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis idiopática juvenil poliarticular
- artritis pediátrica asociada a entesitis
- psoriasis pediátrica en placas
- enfermedad de Crohn pediátrica
- uveítis pediátrica

El principio activo de Amsparity, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se fijan a una diana específica del cuerpo.

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

descritas arriba. Mediante la fijación al TNF α , Amsparity bloquea su acción y disminuye la inflamación en estas enfermedades.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que habitualmente aparece por primera vez en la infancia.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Amsparity para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular.

Artritis pediátrica asociada a entesitis

La artritis pediátrica asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y las zonas donde los tendones se unen al hueso.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis pediátrica asociada a entesitis en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Amsparity para tratar su artritis pediátrica asociada a entesitis.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Amsparity se utiliza para tratar la psoriasis en placas crónica grave en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para terapia tópica y fototerapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Amsparity se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad.

Si su hijo padece la enfermedad de Crohn se le tratará primero con otros medicamentos. Si su hijo no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Uveítis pediátrica

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o a la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Amsparity actúa reduciendo esta inflamación.

Amsparity se utiliza para tratar niños y adolescentes con uveítis no infecciosa crónica desde los 2 años de edad con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Su hijo puede haber recibido primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Amsparity

No use Amsparity

- Si su hijo es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si su hijo tiene una infección grave, incluida tuberculosis activa, sepsis (envenenamiento de la sangre) o infecciones oportunistas (infecciones inusuales asociadas con un sistema inmunitario debilitado). Es importante que informe al médico de su hijo si presenta síntomas de infección como, por ejemplo, fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales (ver “Advertencias y precauciones”).
- Si su hijo padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si su hijo ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

Consulte al médico de su hijo o farmacéutico antes de empezar a usar Amsparity.

Es importante que usted y el médico de su hijo anoten la marca y el número de lote del medicamento de su hijo.

Reacciones alérgicas

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

Infecciones

- Si su hijo padece una infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo, una úlcera en la pierna), consulte al médico de su hijo antes de comenzar el tratamiento con Amsparity. Si no está seguro, póngase en contacto con el médico de su hijo.
- Durante el tratamiento con Amsparity su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias, u otras infecciones oportunistas (organismos infecciosos inusuales) y sepsis (envenenamiento de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro la vida. Por esta razón es importante que en el caso de que su hijo tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. El médico de su hijo puede recomendar interrumpir temporalmente el tratamiento con Amsparity.

Tuberculosis (TB)

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes tratados con adalimumab, el médico de su hijo comprobará los signos y síntomas de tuberculosis en su hijo antes de comenzar su tratamiento con Amsparity. Esto incluirá una evaluación médica exhaustiva incluyendo el historial médico de su hijo y pruebas apropiadas de cribado (por ejemplo, radiografía del pecho

y una prueba de tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas deben anotarse en la tarjeta de información para el paciente de su hijo.

- Es muy importante que informe a su médico si su hijo ha tenido alguna vez tuberculosis o si él/ella ha estado en contacto con alguien que haya tenido tuberculosis. Si su hijo tiene tuberculosis activa, no use Amsparity.
- La tuberculosis se puede desarrollar durante el tratamiento incluso si su hijo ha recibido tratamiento para la prevención de la tuberculosis.
- Si apareciesen síntomas de tuberculosis (como por ejemplo: tos que no remite, pérdida de peso, falta de energía, febrícula), o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/infecciones recurrentes

- Informe al médico de su hijo si su hijo reside o viaja por zonas en las que determinadas infecciones fúngicas como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas.
- Informe a su médico si su hijo ha tenido infecciones recurrentes u otras enfermedades que aumenten el riesgo de infecciones.
- Usted y el médico de su hijo deben prestar especial atención a los signos de infección mientras su hijo esté recibiendo el tratamiento con Amsparity. Es importante informar a su médico si su hijo tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

Hepatitis B

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

Cirugía o intervención dental

- Si a su hijo le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe al médico de su hijo de que él/ella está tomando Amsparity. El médico de su hijo puede recomendar interrumpir temporalmente el tratamiento con Amsparity.

Enfermedad desmielinizante

- Si su hijo padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa de aislamiento alrededor de los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si él/ella debe ser tratado o continuar en tratamiento con Amsparity. Informe inmediatamente al médico de su hijo si su hijo experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus patógenos que pueden producir infecciones y no deben administrarse durante el tratamiento con Amsparity. Consulte con el médico de su hijo antes de que su hijo reciba cualquier tipo de vacuna. Si es

posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Amsparity. Si su hija recibió Amsparity mientras estaba embarazada, su bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los cinco meses siguientes a la última dosis que haya recibido de Amsparity durante su embarazo. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Amsparity de su hija durante el embarazo para que ellos puedan decidir si su bebé debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca

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

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de las que contribuyen a parar las hemorragias. Si su hijo tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. El médico de su hijo 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 adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF α . 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 su hijo está en tratamiento con Amsparity el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6-mercaptopurina. Informe a su médico si su hijo está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Amsparity.
- Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Si aparecen nuevas lesiones en la piel durante o después del tratamiento o si las marcas o lesiones existentes cambian de apariencia, informe al médico de su hijo.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF α . Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar al médico de su hijo si el tratamiento con un bloqueante del TNF α es adecuado para su hijo.

Enfermedad autoinmune

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

Uso de Amsparity con otros medicamentos

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

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

Su hijo no debe utilizar Amsparity junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Debido al posible incremento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de adalimumab y otros antagonistas del TNF α con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo.

Embarazo y lactancia

Su hija debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Amsparity.

Si su hija 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.

Amsparity 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.

Amsparity puede usarse durante la lactancia.

Si su hija utilizara Amsparity durante su embarazo, su hija puede tener un riesgo más alto de contraer una infección. Es importante que le diga al pediatra o a otros profesionales sanitarios que su hija usa Amsparity 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 Amsparity sobre la capacidad de su hijo 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 utilizar Amsparity.

Amsparity contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,08 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada con una dosis única de 0,4 ml, equivalente a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si su hijo tiene cualquier alergia conocida.

Amsparity contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Amsparity

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

Las dosis recomendadas de Amsparity en cada uno de los usos autorizados se muestran en la siguiente tabla. El médico de su hijo puede prescribir otra dosis de Amsparity si su hijo necesita una dosis diferente.

Amsparity se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con 10 kg de peso hasta 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Artritis pediátrica asociada a entesitis		
Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Psoriasis pediátrica en placas		
Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más	La dosis inicial es de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	La dosis inicial es de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg, seguida de 40 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 160 mg seguida de 80 mg dos semanas más tarde.	Su pediatra puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
	A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad, que pesen menos de 40 kg	La dosis inicial es de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg dos semanas más tarde. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Su pediatra puede aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg cada semana.

Uveítis pediátrica		
Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso menor a 30 kg	20 mg en semanas alternas	El médico de su hijo le puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Amsparity en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	El médico de su hijo le puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 40 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Amsparity en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Amsparity se inyecta bajo la piel (mediante una inyección por vía subcutánea).

Se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Amsparity (“Instrucciones de uso”) al final de este prospecto.

Si usa más Amsparity del que debe

Si accidentalmente inyecta Amsparity a su hijo con más frecuencia de la que debería, llame al médico de su hijo o farmacéutico y explíquelo que su hijo ha tomado más cantidad de la requerida. Siempre

lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Amsparity

Si olvida administrar a su hijo una inyección de Amsparity, debe inyectar la siguiente dosis de Amsparity tan pronto como lo recuerde. Después administre a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con Amsparity

La decisión de dejar de usar Amsparity debe ser discutida con el médico de su hijo. Los síntomas de su hijo pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgente si nota cualquiera de los siguientes signos:

- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento con la actividad física o al estar tumbado o hinchazón de pies.

Póngase en contacto con el médico de su hijo tan pronto como sea posible, si nota alguno de los siguientes efectos:

- signos y síntomas de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar, sensación de debilidad o cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;
- signos de cáncer de piel como 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 signos y síntomas descritos anteriormente pueden representar los efectos adversos enumerados 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 o articulaciones.

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 bucales (incluyendo infecciones dentales y calenturas);
- 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 está dando vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- tensión arterial alta;
- rubor;
- hematoma (una hinchazón sólida 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 (una acumulación de líquido en el cuerpo que hace que el tejido afectado se hinche);
- 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 inusuales (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, incluyendo el cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión nerviosa);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- bulto 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 (incluido 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 (hinchazón de la cara);
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunológico que cursa con inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación de la infección por el 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 (reacción potencialmente mortal con síntomas parecidos a la gripe y erupción cutánea con ampollas);
- edema facial (inflamación de la cara) 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 se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo 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 Amsparity

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 / blíster / envase después de EXP.

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 Amsparity a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un periodo máximo de 30 días - asegúrese de protegerla de la luz. Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar la jeringa a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 30 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 al médico de su hijo o 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 Amsparity

El principio activo es adalimumab.

Los demás componentes son L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Amsparity contiene polisorbato 80” y “Amsparity contiene sodio”).

Aspecto de la jeringa precargada de Amsparity y contenido del envase

Amsparity 20 mg solución inyectable en jeringa precargada para uso pediátrico se suministra como una solución estéril de 20 mg de adalimumab disuelto en 0,4 ml de solución.

La jeringa precargada de Amsparity es una jeringa de vidrio que contiene una solución transparente de incolora a marrón muy claro de adalimumab.

La jeringa precargada de Amsparity está disponible en un envase que contiene 2 jeringas precargadas con 2 toallitas impregnadas en alcohol.

Amsparity puede estar disponible en vial, en jeringa precargada y/o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

o

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCCIONES DE USO

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Jeringa precargada de dosis única para inyección subcutánea

Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.

Conserve la jeringa precargada de Amsparity en la nevera entre 2°C y 8°C.

Conserve la jeringa precargada de Amsparity en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.

Si es necesario, por ejemplo cuando usted o su hijo estén de viaje, puede conservar la jeringa precargada de Amsparity a temperatura ambiente hasta 30°C durante un máximo de 30 días.

Mantenga Amsparity, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Amsparity inyectable se presenta en una jeringa precargada desechable de un solo uso que contiene una dosis única de medicamento.

No intente inyectar Amsparity a su hijo hasta que haya leído y entendido las Instrucciones de uso. Si el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico determina que puede administrarle a su hijo las inyecciones de Amsparity en su domicilio, deberá recibir formación sobre la correcta preparación e inyección de Amsparity.

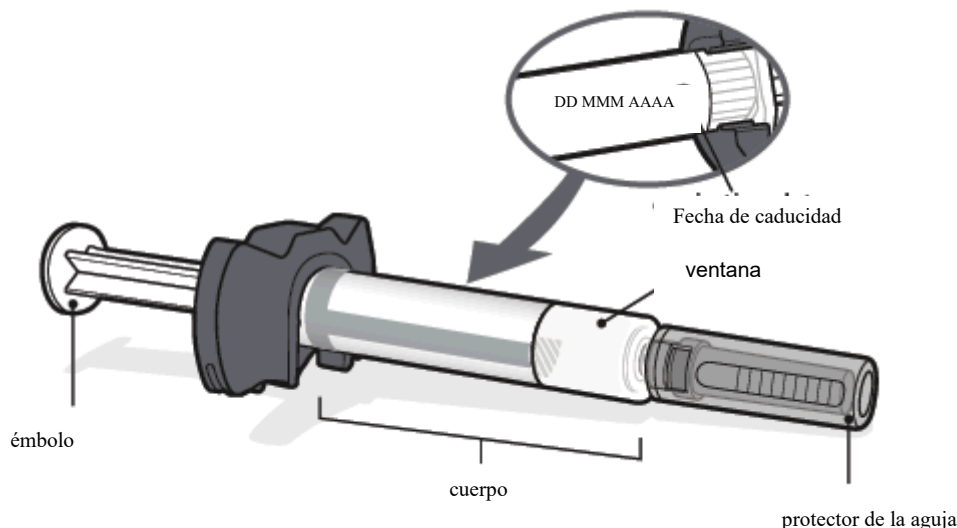
Asimismo, es importante que consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico para asegurarse de que entiende las instrucciones de administración de Amsparity de su hijo. Para ayudarlo a recordar cuándo inyectar Amsparity, puede anotarlo en su calendario con antelación. Consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar Amsparity.

Después de haber recibido la formación adecuada, Amsparity inyectable puede ser administrado por su propio hijo o por otra persona como, por ejemplo, un familiar o amigo.

1. Materiales que necesita

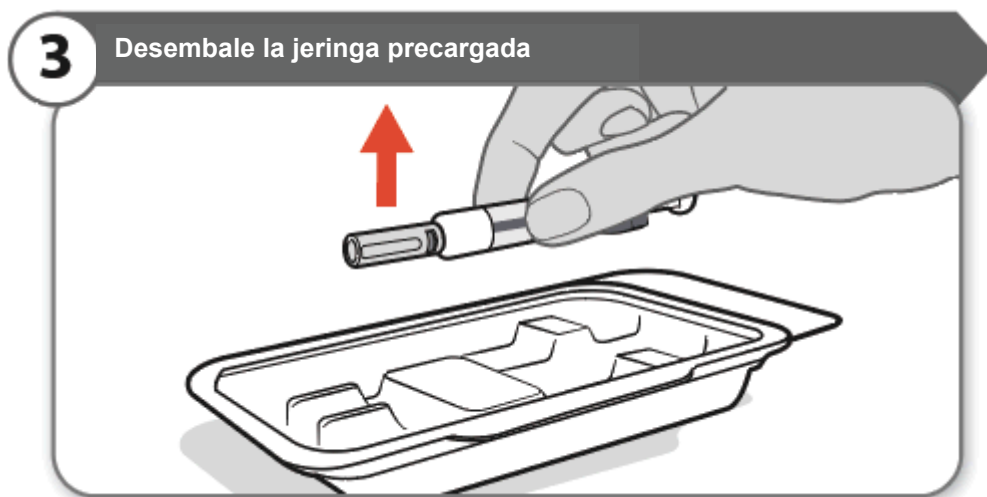
- Necesitará los siguientes materiales para cada inyección de Amsparity. Busque una superficie limpia y plana para colocar los materiales.
 - 1 jeringa precargada de Amsparity en una bandeja, dentro del envase.
 - 1 toallita impregnada en alcohol, dentro del envase.
 - 1 torunda de algodón o gasa (no incluida en el envase de Amsparity).
 - Un recipiente de objetos punzantes adecuado (no incluido en el envase de Amsparity).

Importante: si tiene alguna pregunta sobre el medicamento o la jeringa precargada de Amsparity de su hijo, consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico.

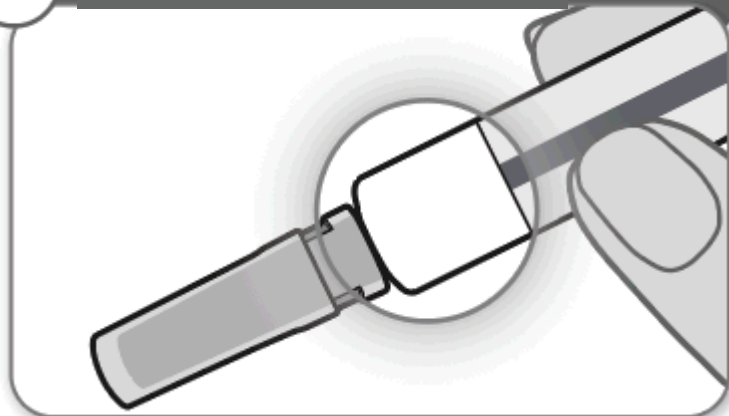


2. Preparación

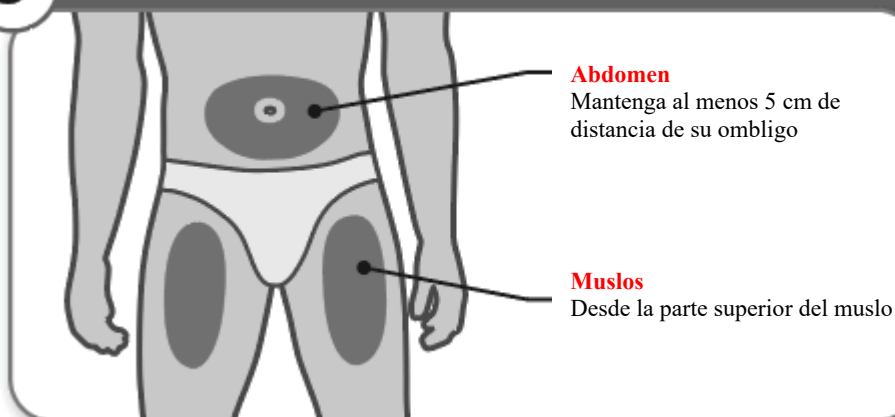
- Saque el envase de Amsparity de la nevera.
- Abra el envase y saque la bandeja con la jeringa precargada.
- Compruebe el envase y la bandeja; **no** usar si:
 - La fecha de caducidad ha pasado.
 - Se ha congelado o descongelado.
 - Se ha caído, incluso si parece que no está dañado.
 - Ha estado fuera de la nevera durante más de 30 días.
 - Parece estar dañado.
 - El precinto de un envase nuevo está roto.
- Si cualquiera de los puntos anteriores es aplicable en su caso, deseche la jeringa precargada de la misma manera que una jeringa precargada usada. Deberá usar una nueva jeringa precargada para administrar la inyección a su hijo.
- Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien.
Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento de su hijo, consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico.



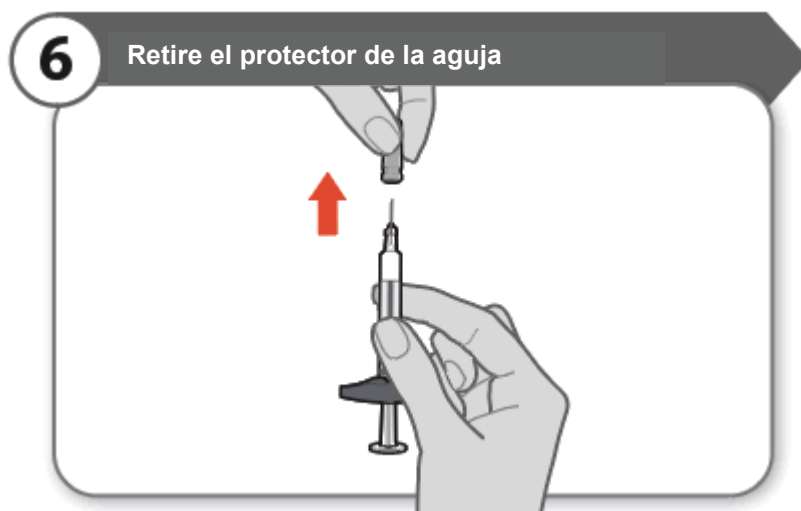
- Despegue el precinto de papel en la bandeja.
- Retire 1 jeringa precargada de la bandeja y vuelva a colocar el envase original con las jeringas precargadas sin usar en la nevera.
- **No** use la jeringa si parece estar dañada.
- La jeringa precargada se puede utilizar directamente de la nevera.
- Es posible que utilizar la jeringa precargada a temperatura ambiente le parezca que reduce el escozor o la incomodidad. Deje la jeringa precargada a temperatura ambiente y alejada de la luz solar directa de 15 a 30 minutos antes de la inyección de su hijo.
- **No** retire el protector de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para la inyección.
Sostenga siempre la jeringa precargada por el cuerpo para evitar daños.

4**Compruebe el medicamento**

- Mire detenidamente el medicamento de su hijo por la ventana.
 - Inclíne suavemente la jeringa precargada hacia delante y hacia atrás para comprobar el medicamento.
 - **No** agite la jeringa precargada, ya que podría dañar el medicamento de su hijo.
 - Asegúrese de que el medicamento en la jeringa precargada sea transparente de incoloro a marrón muy claro y esté libre de grumos o partículas. Es normal ver una o más burbujas por la ventana. **No** intente eliminar las burbujas de aire.
- Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento de su hijo, consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico.

5**Elija y prepare la zona de inyección**

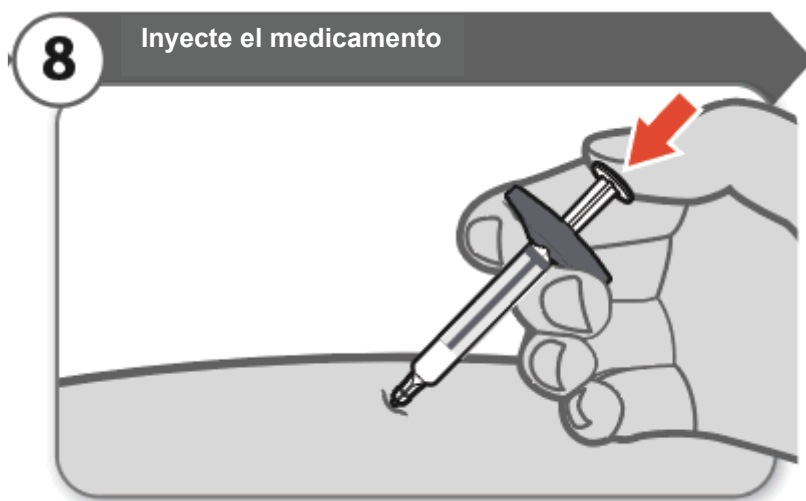
- Elija una zona diferente cada vez que administre la inyección a su hijo.
- **No** inyecte en zonas con hueso o zonas de la piel de su hijo que estén magulladas, enrojecidas, doloridas o endurecidas. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
 - Si su hijo padece psoriasis, **no** inyecte directamente en placas o lesiones de su piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- **No** ponga la inyección a través de la ropa de su hijo.
- Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol.
- Deje que la zona de inyección se seque.



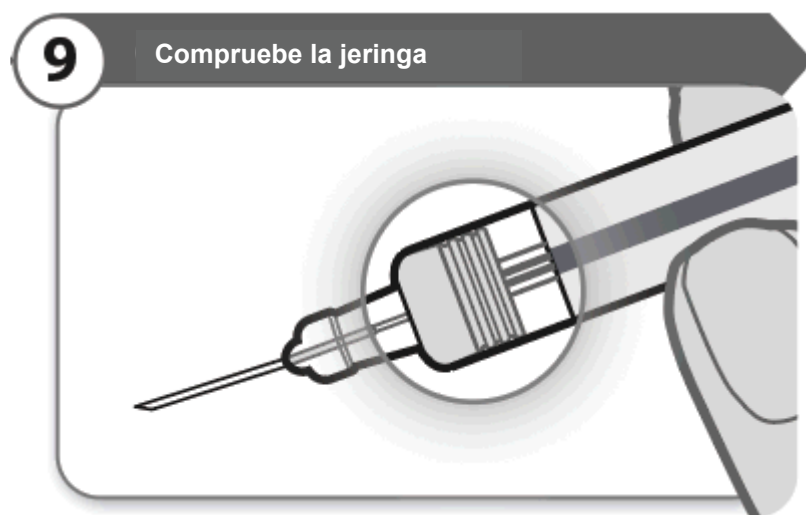
- Sostenga la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa. Quite cuidadosamente el protector de la aguja lejos de su cuerpo cuando esté listo para ponerse la inyección.
 - Es normal ver unas gotas del medicamento en la punta de la aguja cuando retire el protector de la aguja.
 - Tire el protector de la aguja en un recipiente para desechar objetos punzantes.
- Nota:** Tenga cuidado cuando maneje la jeringa precargada para evitar una herida accidental por pinchazo de aguja.



- Pellizque cuidadosamente un pliegue de piel en la zona de inyección limpia.
 - Inserte la aguja en toda su profundidad en la piel, en un ángulo de 45 grados, como se muestra.
 - Después de insertar la aguja, suelte la piel pellizcada.
- Importante:** No vuelva a introducir la aguja en la piel de su hijo. Si la aguja ya se ha introducido en la piel y cambia de parecer sobre la zona de inyección, tendrá que utilizar una jeringa precargada de reemplazo.



- Usando una presión lenta y constante, empuje la varilla del émbolo hasta el fondo hasta que el cuerpo de la jeringa esté vacío. La administración de la dosis durará aproximadamente de 2 a 5 segundos.
Nota: Se recomienda mantener la jeringa precargada en la piel durante 5 segundos adicionales después de presionar completamente el émbolo.
- Saque la aguja de la piel en el mismo ángulo en el que entró.



- Compruebe que el medicamento de su hijo se haya vaciado completamente de la jeringa precargada.
- **Nunca vuelva a insertar la aguja.**
- **Nunca vuelva a cubrir la aguja.**
Nota: Si el tapón gris no está en la posición que se muestra, es posible que no haya inyectado todo el medicamento de su hijo. Consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico inmediatamente.

10**Deseche la jeringa usada**

- Deseche la jeringa inmediatamente como le haya indicado el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico, y de acuerdo con la normativa local sanitaria y de seguridad.

11**Tras la inyección****Tras la inyección**

- Mire cuidadosamente la zona de inyección de su hijo. Si hay sangre, use una torunda de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
 - **No** frote el lugar de inyección.
- Nota:** Guarde las jeringas no utilizadas en la nevera en el envase original.

Continúe para ver

Prospecto: Información para el paciente

Prospecto: Información para el paciente

Amsparity 40 mg/0,8 ml solución inyectable adalimumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- El médico de su hijo también le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que debe conocer antes de que su hijo reciba Amsparity y durante el tratamiento con Amsparity. Conserve esta tarjeta de información para el paciente con usted o su hijo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Amsparity y para qué se utiliza

Amsparity contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensa) del cuerpo de su hijo.

Amsparity está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis idiopática juvenil poliarticular
- artritis pediátrica asociada a entesitis
- psoriasis pediátrica en placas
- hidradenitis supurativa en adolescentes
- enfermedad de Crohn pediátrica
- colitis ulcerosa pediátrica
- uveítis pediátrica

El principio activo de Amsparity, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se fijan a una diana específica del cuerpo.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante la fijación al TNF α , Amsparity bloquea su acción y disminuye la inflamación en estas enfermedades.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que suele aparecer por primera vez en la infancia.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Amsparity para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular.

Artritis pediátrica asociada a entesitis

La artritis pediátrica asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y las zonas donde los tendones se unen al hueso.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis pediátrica asociada a entesitis en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Amsparity para tratar su artritis pediátrica asociada a entesitis.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Amsparity se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para terapia tópica y fototerapias.

Hidradenitis supurativa en adolescentes

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos dolorosos (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.

Amsparity se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adolescentes a partir de 12 años de edad. Amsparity puede reducir el número de nódulos y abscesos de su hijo, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Su hijo puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si su hijo no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, se le administrará Amsparity.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Amsparity se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad.

Si su hijo padece la enfermedad de Crohn se le tratará primero con otros medicamentos. Si su hijo no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa pediátrica

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. Amsparity se utiliza para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños de 6 a 17 años. Su hijo puede haber recibido primero

otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Uveítis pediátrica

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o a la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Amsparity actúa reduciendo esta inflamación.

Amsparity se utiliza para tratar niños y adolescentes con uveítis no infecciosa crónica desde los 2 años de edad con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Su hijo puede haber recibido primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Amsparity

No use Amsparity

- Si su hijo es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si su hijo tiene una infección grave, incluida tuberculosis activa, sepsis (envenenamiento de la sangre) o infecciones oportunistas (infecciones inusuales asociadas con un sistema inmunitario debilitado). Es importante que informe al médico de su hijo si presenta síntomas de infección como, por ejemplo, fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales (ver “Advertencias y precauciones”).
- Si su hijo padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si su hijo ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

Consulte al médico de su hijo o farmacéutico antes de empezar a usar Amsparity.

Es importante que usted y el médico de su hijo anoten la marca y el número de lote del medicamento de su hijo.

Reacciones alérgicas

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

Infecciones

- Si su hijo padece una infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo, una úlcera en la pierna), consulte al médico de su hijo antes de comenzar el tratamiento con Amsparity. Si no está seguro, póngase en contacto con el médico de su hijo.
- Durante el tratamiento con Amsparity su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves

e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias, u otras infecciones oportunistas (organismos infecciosos inusuales) y sepsis (envenenamiento de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro la vida. Por esta razón es importante que en el caso de que su hijo tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. El médico de su hijo puede recomendar interrumpir temporalmente el tratamiento con Amsparity.

Tuberculosis (TB)

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes tratados con adalimumab, el médico de su hijo comprobará los signos y síntomas de tuberculosis en su hijo antes de comenzar su tratamiento con Amsparity. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo la historia médica de su hijo y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas deben anotarse en la tarjeta de información para el paciente de su hijo.
- Es muy importante que informe a su médico si su hijo ha tenido alguna vez tuberculosis o si él/ella ha estado en contacto con alguien que haya tenido tuberculosis. Si su hijo tiene tuberculosis activa, no use Amsparity.
- La tuberculosis se puede desarrollar durante el tratamiento incluso si su hijo ha recibido tratamiento para la prevención de la tuberculosis.
- Si apareciesen síntomas de tuberculosis (como por ejemplo: tos que no remite, pérdida de peso, falta de energía, febrícula), o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/infecciones recurrentes

- Informe al médico de su hijo si su hijo reside o viaja por zonas en las que determinadas infecciones fúngicas como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas.
- Informe a su médico si su hijo ha tenido infecciones recurrentes u otras enfermedades que aumenten el riesgo de infecciones.
- Usted y el médico de su hijo deben prestar especial atención a los signos de infección mientras su hijo esté recibiendo el tratamiento con Amsparity. Es importante informar a su médico si su hijo tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

Hepatitis B

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

Cirugía o intervención dental

- Si a su hijo le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe al médico de su hijo de que él/ella está tomando Amsparity. El médico de su hijo puede recomendar interrumpir temporalmente el tratamiento con Amsparity.

Enfermedad desmielinizante

- Si su hijo padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa de aislamiento alrededor de los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si él/ella debe ser tratado o continuar en tratamiento con Amsparity. Informe inmediatamente al médico de su hijo si su hijo experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus patógenos que pueden producir infecciones y no deben administrarse durante el tratamiento con Amsparity. Consulte con el médico de su hijo antes de que su hijo reciba cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Amsparity. Si su hija recibió Amsparity mientras estaba embarazada, su bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los cinco meses siguientes a la última dosis que haya recibido de Amsparity durante su embarazo. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Amsparity de su hija durante el embarazo para que ellos puedan decidir si su bebé debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca

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

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de las que contribuyen a parar las hemorragias. Si su hijo tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. El médico de su hijo 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 adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF α . 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 su hijo está en tratamiento con Amsparity el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6-mercaptopurina. Informe a su médico si su hijo está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Amsparity.
- Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Si aparecen nuevas lesiones en la piel durante o después del tratamiento o si las marcas o lesiones existentes cambian de apariencia, informe al médico de su hijo.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF α . Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe

consultar al médico de su hijo si el tratamiento con un bloqueante del TNF α es adecuado para su hijo.

Enfermedad autoinmune

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

Uso de Amsparity con otros medicamentos

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

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

Su hijo no debe utilizar Amsparity junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Debido al posible incremento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de adalimumab y otros antagonistas del TNF α con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo.

Embarazo y lactancia

Su hija debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Amsparity.

Si su hija 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.

Amsparity 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.

Amsparity puede usarse durante la lactancia.

Si su hija utilizara Amsparity durante su embarazo, su hija puede tener un riesgo más alto de contraer una infección. Es importante que le diga al pediatra o a otros profesionales sanitarios que su hija usa Amsparity 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 Amsparity sobre la capacidad de su hijo 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 utilizar Amsparity.

Amsparity contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada vial con una dosis única de 0,8 ml, equivalente a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si su hijo tiene cualquier alergia conocida.

Amsparity contiene sodio

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 Amsparity

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, enfermero o farmacéutico. El médico de su hijo puede prescribir otra dosis de Amsparity si su hijo necesita una dosis diferente.

Amsparity se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Niños y adolescentes con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

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

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

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

Niños y adolescentes con artritis asociada a entesitis

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

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

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

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

Niños y adolescentes con psoriasis

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

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

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

La dosis recomendada de Amsparity 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.

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

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

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

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

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

La dosificación habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el pediatra le puede prescribir a su hijo una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas. Dependiendo de la respuesta de su hijo, el pediatra puede aumentar la frecuencia de las dosis a 20 mg cada semana.

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

La dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el pediatra le puede prescribir a su hijo una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de la respuesta de su hijo, el pediatra puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con colitis ulcerosa

Niños y adolescentes desde 6 años con un peso inferior a 40 kg

La dosis habitual de Amsparity es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguida de una dosis de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 40 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

Niños y adolescentes desde 6 años con un peso de 40 kg o superior

La dosis habitual de Amsparity es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) inicialmente, seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 80 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

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

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

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

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

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

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

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

Forma y vía de administración

Amsparity se inyecta bajo la piel (mediante una inyección por vía subcutánea).

En “Cómo inyectar Amsparity” se proporcionan las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Amsparity.

Si usa más Amsparity del que debe

Si accidentalmente inyecta Amsparity a su hijo con más frecuencia de la que debería, llame al médico de su hijo o farmacéutico y explíquele que su hijo ha tomado más cantidad de la requerida. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si usa menos Amsparity del que debe

Si accidentalmente inyecta a su hijo una cantidad menor de Amsparity, o si le inyecta Amsparity con menos frecuencia que la que debería, llame al médico de su hijo o farmacéutico y explíquele de que su hijo ha tomado menos cantidad de la requerida. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Amsparity

Si olvida administrar a su hijo una inyección de Amsparity, debe inyectar la siguiente dosis de Amsparity tan pronto como lo recuerde. Después administre a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con Amsparity

La decisión de dejar de usar Amsparity debe ser discutida con el médico de su hijo. Los síntomas de su hijo pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgente si nota cualquiera de los siguientes signos:

- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento con la actividad física o al estar tumbado o hinchazón de pies.

Póngase en contacto con el médico de su hijo tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:

- signos y síntomas de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar, sensación de debilidad o cansancio o tos;

- síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;
- signos de cáncer de piel como 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 signos y síntomas descritos anteriormente pueden representar los efectos adversos enumerados 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 o articulaciones.

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 bucales (incluyendo infecciones dentales y calenturas);
- 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 está dando vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- tensión arterial alta;
- rubor;
- hematoma (una hinchazón sólida 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 (una acumulación de líquido en el cuerpo que hace que el tejido afectado se hinche);
- 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 inusuales (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, incluyendo el cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión nerviosa);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- bulto 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 (incluido 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 (hinchazón de la cara);
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunológico que cursa con 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 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 cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación de la infección por el 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 (reacción potencialmente mortal con síntomas parecidos a la gripe y erupción cutánea con ampollas);
- edema facial (inflamación de la cara) 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 se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

Algunos efectos adversos observados con adalimumab pueden no tener 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 su hijo 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 Amsparity

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/envase después de EXP.

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

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando viaje), puede almacenar un vial individual de Amsparity a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un periodo máximo de 30 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 30 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

Anote la fecha en la que retiró la pluma de la nevera y la fecha después de la cual debe desechar la pluma.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al médico de su hijo o 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 Amsparity

El principio activo es adalimumab.

Los demás componentes son L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Amsparity contiene polisorbato 80” y “Amsparity contiene sodio”).

Aspecto del vial de Amsparity y contenido del envase

Amsparity 40 mg solución inyectable en viales se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

El vial de Amsparity es un vial de vidrio que contiene una solución transparente de incolora a marrón muy claro de adalimumab. Un envase contiene dos cajas, cada una con 1 vial, 1 jeringa estéril vacía, 1 aguja, 1 adaptador para el vial y dos toallitas impregnadas en alcohol.

Amsparity puede estar disponible en vial, en jeringa precargada y/o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

o

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCCIONES DE USO

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Amsparity

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Amsparity. Lea con atención y siga las instrucciones paso por paso.

No intente inyectar Amsparity a su hijo hasta que haya leído y entendido las Instrucciones de uso. Si el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico determina que puede administrarle a su hijo las inyecciones de Amsparity en su domicilio, deberá recibir formación sobre la correcta preparación e inyección de Amsparity.

Asimismo, es importante que consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico para asegurarse de que entiende las instrucciones de administración de Amsparity de su hijo. Para ayudarlo a recordar cuándo inyectar Amsparity, puede anotarlo en su calendario con antelación. Consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar Amsparity.

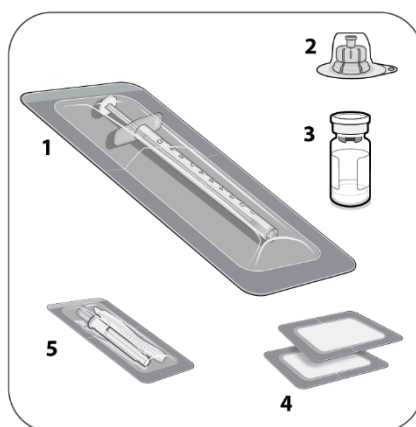
Después de un periodo adecuado de entrenamiento, puede autoinyectarse u otra persona le puede administrar la inyección, por ejemplo un familiar o un amigo.

Los fallos en el seguimiento de los pasos tal y como se describen pueden causar contaminación, lo cual puede provocar a su hijo una infección.

No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

1) Preparación

- Asegúrese de conocer la cantidad apropiada (volumen) necesaria para la dosis de su hijo. Si no conoce esta cantidad, **PARE AQUÍ** y consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico para recibir más información.
- Necesitará un contenedor especial para los residuos, como un contenedor de objetos punzantes tal y como le explicó el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico. Sitúe el contenedor cerca de usted durante la preparación.
- Lávese las manos meticulosamente.
- Retire del envase una caja que contiene una jeringa, un adaptador para el vial, un vial, dos toallitas impregnadas en alcohol y una aguja. Si hay una segunda caja en el envase para una futura inyección, colóquela de nuevo en el frigorífico inmediatamente.
- Fíjese en la fecha de caducidad de la caja que va a utilizar. **NO** utilice ninguno de los elementos después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.
- Coloque sobre una superficie limpia los siguientes elementos, **SIN** sacarlos aún de su envase individual.
 - Una jeringa de 1 ml (1)
 - Un adaptador para el vial (2)
 - Un vial para uso pediátrico de Amsparity inyectable (3)
 - Dos toallitas impregnadas en alcohol (4)
 - Una aguja (5)

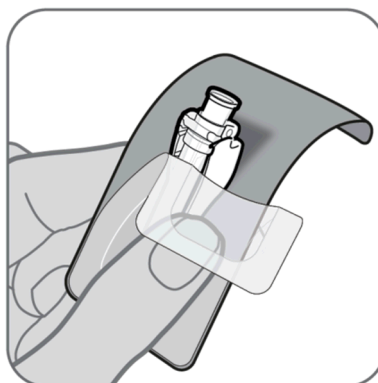


Amsparity es un líquido transparente de incoloro a marrón muy claro y libre de grumos o partículas. **NO** lo use si el líquido presenta grumos o partículas.

2) Preparación de la dosis de Amsparity inyectable

Manejo general: **NO** se deshaga de ninguno de los artículos usados hasta que la inyección se complete.

- Prepare la aguja despegando parcialmente el envase por el extremo más cercano al conector amarillo para la jeringa. Despegue el envase lo justo para exponer el conector amarillo para la jeringa. Deposite el envase con la cara transparente del mismo boca arriba.

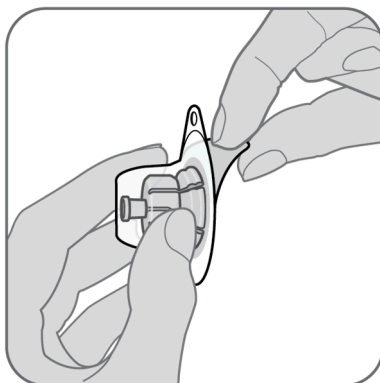


- Retire la cubierta de plástico blanca del vial para ver la parte superior del tapón del vial.

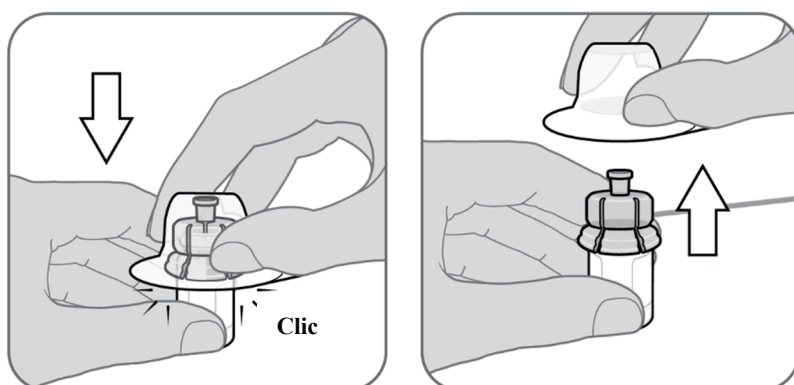


- Utilice una de las toallitas para limpiar el tapón del vial. **NO** toque el tapón del vial después de haberlo limpiado con la toallita.

- Despegue la cubierta del envase del adaptador del vial pero sin sacarlo.



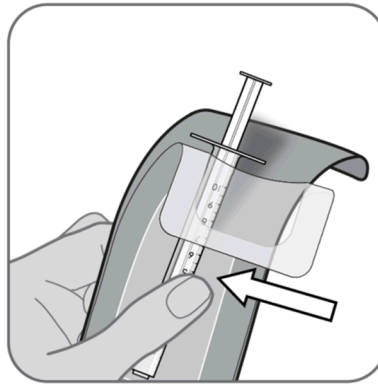
- Mantenga el vial con el tapón hacia arriba.
- Manteniendo el adaptador para el vial en el envase transparente, insértelo al tapón del vial empujando hasta encajarlo en su lugar.
- Cuando esté seguro de que el adaptador está fijado al vial, retire el envase del adaptador del vial.
- Deposite cuidadosamente el vial con el adaptador incorporado en su superficie de trabajo limpia. Tenga cuidado de que no se caiga. **NO** toque el adaptador del vial.



- Prepare la jeringa despegando parcialmente el envase por el extremo más cercano al émbolo blanco.
- Despegue el envase lo justo para exponer el émbolo blanco, sin sacar la jeringa del envase.
- Mantenga la jeringa en el envase y tire **LENTAMENTE** del émbolo blanco hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescrita (por ejemplo, si la dosis prescrita es de 0,5 ml, tire del émbolo blanco hasta 0,6 ml). **NUNCA** tire del émbolo más allá de la posición de 0,9 ml, independientemente de la dosis prescrita.
- El volumen correspondiente a la dosis prescrita se determinará posteriormente.
- **NO** tire del émbolo blanco hasta sacarlo completamente de la jeringa.

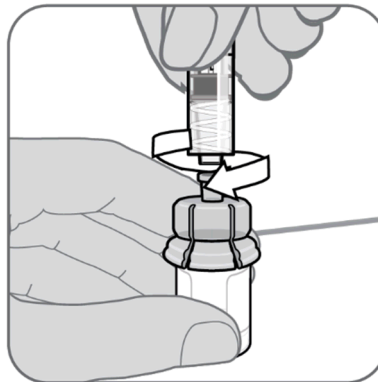
NOTA:

Si el émbolo blanco se saca completamente fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte con el proveedor de Amsparity de su hijo para un reemplazo. **NO** intente reinsertar el émbolo blanco.

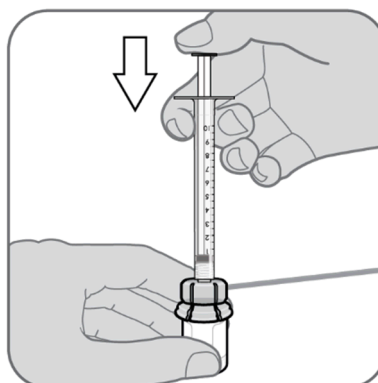


Dosis + 0,1 ml

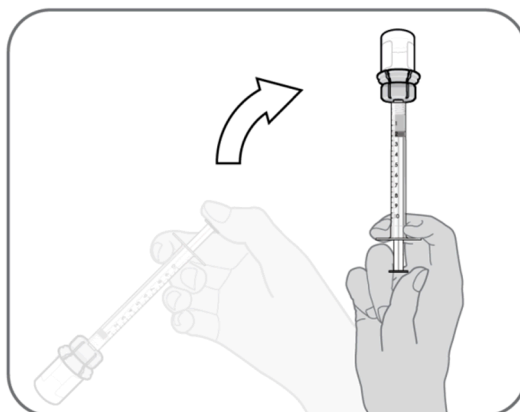
- **NO** utilice el émbolo blanco para retirar la jeringa de su envase. Sujete la jeringa por el área graduada y tire de ella para sacarla de su envase. **NO** de la vuelta a la jeringa en ningún momento.
- Mientras sujeta el adaptador del vial firmemente, inserte la punta de la jeringa en el adaptador del vial y enrósquelo girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede firme. **NO** enrosque de más.



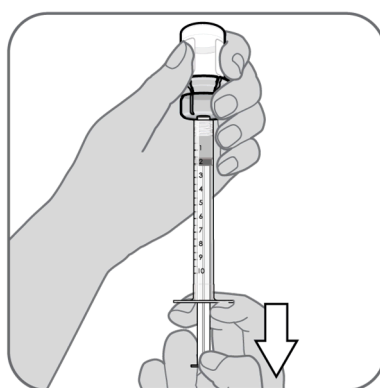
- Mientras sujeta el vial, empuje el émbolo blanco hacia abajo hasta el final. Este paso es importante para conseguir la dosis adecuada.



- Mantenga el émbolo blanco y gire el vial y la jeringa boca abajo.



- Tire del émbolo blanco **LENTAMENTE** hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescrita. Esto es muy importante para conseguir la dosis apropiada. La dosis prescrita se introducirá en el paso 4, Preparación de la dosis. Si, por ejemplo, la dosis prescrita es de 0,5 ml, tire del émbolo blanco hasta la marca de 0,6 ml. Verá como la medicación pasa del vial a la jeringa.



- Empuje el émbolo blanco hacia abajo hasta el final para empujar la medicación de nuevo al vial. Empuje **LENTAMENTE** el émbolo blanco otra vez hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescrita, esto es importante para conseguir la dosis apropiada y para prevenir burbujas de aire o espacios de aire en la medicación. La dosis prescrita se introducirá en el paso 4, Preparación de la dosis.

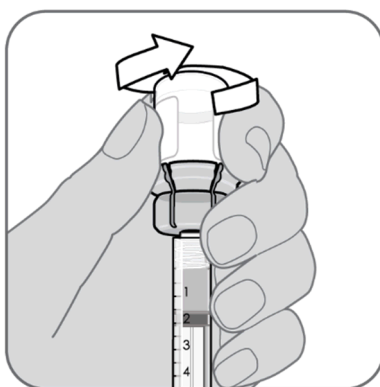


- Este proceso se puede repetir hasta 3 veces si continúa viendo burbujas de aire o espacios de aire en la medicación de la jeringa. **NO** agite la jeringa.

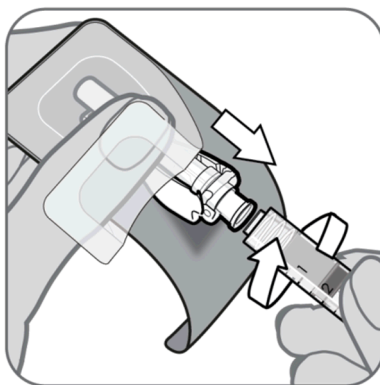
NOTA:

Si el émbolo blanco se sacara completamente fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte con su proveedor de Amsparity para que se la reemplace. **NO** intente reinsertar el émbolo blanco.

- Mientras sujeta por el área graduada la jeringa boca arriba, con la otra mano retire el adaptador del vial con el vial desenroscando el adaptador del vial. Asegúrese de retirar el adaptador del vial con el vial de la jeringa. **NO** toque la punta de la jeringa.



- Si puede ver una gran burbuja de aire o un espacio de aire cerca de la punta de la jeringa, empuje el émbolo blanco **LENTAMENTE** hasta que el líquido empiece a entrar en la punta de la jeringa. **NO** empuje el émbolo blanco más allá de la posición de la dosis.
- Por ejemplo, si la dosis prescrita es 0,5 ml, **NO** empuje el émbolo blanco más allá de la posición de 0,5 ml.
- Compruebe que el líquido que permanece en la jeringa es, como mínimo, el volumen de la dosis prescrita. Si el volumen sobrante es menos que la dosis prescrita, **NO** utilice la jeringa y consulte con el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico.
- Con su mano libre, coja el envase de la aguja con el conector amarillo para la jeringa boca abajo.
- Manteniendo la jeringa hacia arriba, inserte la punta de la misma en el conector amarillo y gire la jeringa como indica la flecha en el dibujo hasta que quede firme. La aguja está ahora unida a la jeringa.

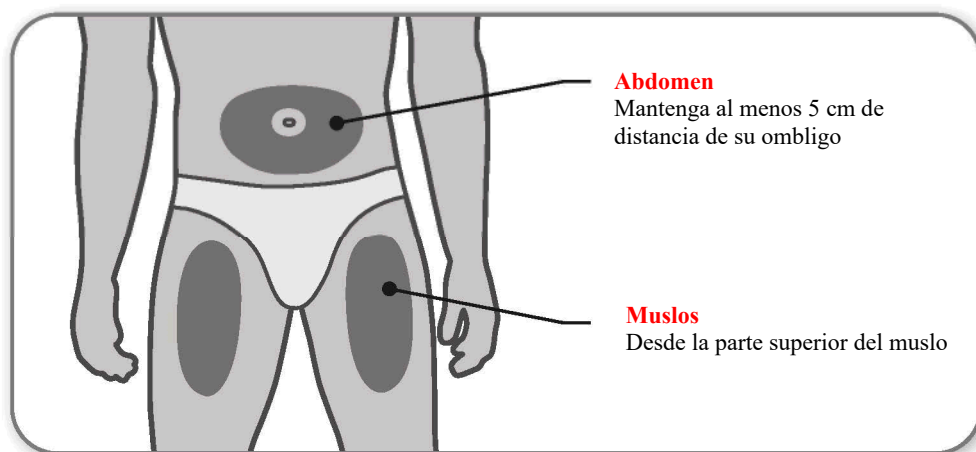


- Retire el envase de la aguja, pero **NO** la cubierta transparente de la misma.

- Coloque la jeringa en su superficie limpia de trabajo. Continúe con la preparación de la zona de inyección y de la dosis inmediatamente.

3) Elección y preparación de la zona de inyección

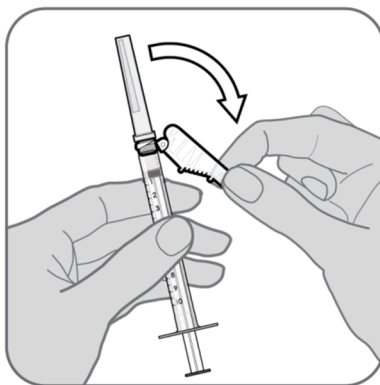
- Elija una zona en su muslo o en su abdomen. **NO** utilice la misma zona que usó en la última inyección.
- La nueva zona inyección debe estar al menos a 3 cm de la zona de la última inyección.



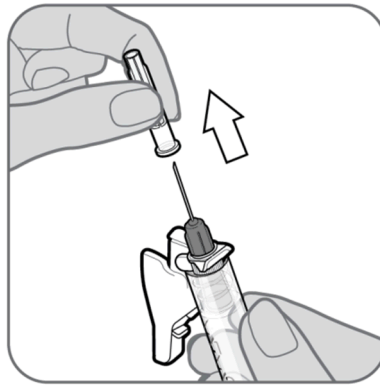
- **NO** se inyecte en una zona donde la piel esté enrojecida, magullada o endurecida. Esto podría significar que existe una infección, y en ese caso debe hablar con el médico de su hijo.
 - Si su hijo tiene psoriasis, no inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- Para reducir la posibilidad de infección, limpie la zona de inyección con la otra toallita impregnada en alcohol. **NO** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.

4) Preparación de la dosis

- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba.
- Utilice la otra mano para tirar del protector de la aguja rosa hacia la jeringa.



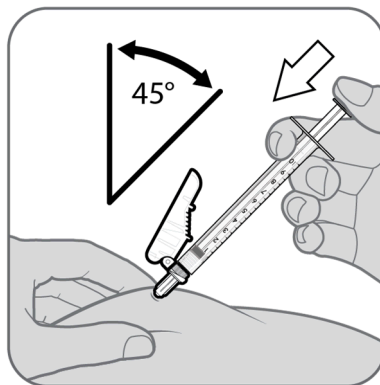
- Con su otra mano retire la cubierta transparente de la aguja tirando de ella hacia arriba.



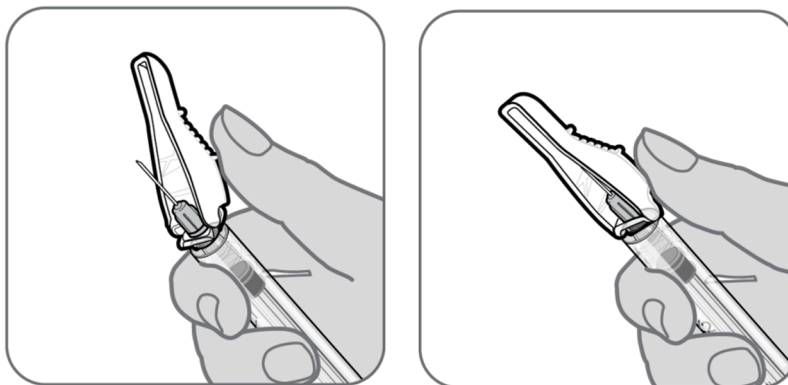
- La aguja está limpia.
- **NO** toque la aguja.
- **NUNCA** coloque boca abajo la jeringa después de haber retirado la cubierta transparente de la aguja.
- **NUNCA** intente poner otra vez la cubierta transparente de la aguja.
- Sujete la jeringa a nivel de sus ojos con la aguja apuntando hacia arriba para ver la cantidad de líquido claramente. Preste atención para que el líquido no chorree en sus ojos.
- Verifique de nuevo la cantidad de medicación prescrita.
- Empuje el émbolo blanco cuidadosamente en la jeringa hasta que esta contenga la cantidad prescrita de medicación. El exceso de líquido puede salir por la aguja mientras está empujando el émbolo. **NO** limpie la aguja o la jeringa.

5) Inyección de Amsparity

- Con la mano libre, pellizque suavemente la zona de piel limpia y sujétela con firmeza.
- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel.
- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
- Suelte la zona de piel que sujetaba en la mano.
- Usando una presión lenta y constante, empuje la varilla del émbolo para inyectar la medicación hasta que la jeringa esté vacía.
- Cuando la jeringa esté vacía, retire la aguja de la piel, teniendo cuidado de tirar de ella en el mismo ángulo que cuando se introdujo.
- Verifique que el medicamento de su hijo se haya vaciado completamente de la jeringa precargada.



- Empuje cuidadosamente el protector de la aguja rosa hacia arriba, sobre la aguja, y encájelo en su lugar. Coloque la jeringa con la aguja en su superficie de trabajo. **NO** coloque de nuevo la cubierta transparente de la aguja.



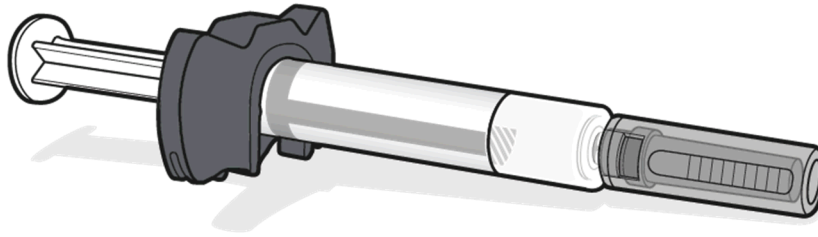
- Usando un poco de algodón, presione sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Puede que sangre un poco. **NO** frote el lugar de inyección. Use una tirita si lo desea.

6) Eliminación de los materiales

- Usted necesitará un contenedor especial para los residuos, como un contenedor de objetos punzantes tal y como le explicó el médico de su hijo, enfermero o farmacéutico.
- Coloque la jeringa con la aguja, el vial y el adaptador del vial en un recipiente especial para objetos punzantes. **NO** tire estos artículos a la basura.
- La jeringa, la aguja, el vial y el adaptador no se deben reutilizar.
- Mantener este contenedor especial fuera de la vista y del alcance de los niños todo el tiempo.
- Tire a la basura de su casa el resto de elementos.

Prospecto: Información para el paciente

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada adalimumab



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 le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Amsparity. Conserve esta tarjeta de información para el paciente con usted.
- 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 Amsparity y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Amsparity
3. Cómo usar Amsparity
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Amsparity
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Amsparity y para qué se utiliza

Amsparity contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensa) de su cuerpo.

Amsparity está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide
- artritis idiopática juvenil poliarticular
- artritis pediátrica 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

El principio activo de Amsparity, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se fijan a una diana específica del cuerpo.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante la fijación al TNF α , Amsparity bloquea su acción y disminuye la inflamación en estas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

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

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

Se ha demostrado que Amsparity reduce el daño articular que produce la enfermedad en el cartílago y en el hueso y mejora el rendimiento físico.

Amsparity se suele usar junto con metotrexato. Si su médico decide que el metotrexato es inapropiado, puede administrarse Amsparity en monoterapia.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que suele aparecer por primera vez en la infancia.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Amsparity para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular.

Artritis pediátrica asociada a entesitis

La artritis pediátrica asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y las zonas donde los tendones se unen al hueso.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis pediátrica asociada a entesitis en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Amsparity para tratar su artritis pediátrica 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.

Amsparity se usa en adultos para tratar estas enfermedades. Si padece espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, primero le administrarán otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

Amsparity se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Amsparity también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad 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.

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

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

Amsparity se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años de edad.

Si padece enfermedad de Crohn se le tratará primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa en adultos y en niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Amsparity se utiliza para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y en niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si usted no responde bien a estos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o a la presencia de motas en el ojo

(puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Amsparity actúa reduciendo esta inflamación.

Amsparity se usa para tratar

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte 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.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Amsparity

No use Amsparity

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección grave, incluida tuberculosis activa, sepsis (envenenamiento de la sangre) o infecciones oportunistas (infecciones inusuales asociadas con un sistema inmunitario debilitado). Es importante que informe a su médico si presenta síntomas de infección como, por ejemplo, fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales (ver “Advertencias y precauciones”).
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Amsparity.

Es importante que usted y su médico anoten la marca y el número de lote del medicamento.

Reacciones alérgicas

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

Infecciones

- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas, o una infección localizada en alguna parte del cuerpo (por ejemplo, una úlcera en la pierna) consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Amsparity. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Durante el tratamiento con Amsparity podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otras infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, poner en peligro la vida. En casos raros, estas infecciones pueden ser potencialmente mortales. 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 puede recomendar interrumpir temporalmente Amsparity.

Tuberculosis (TB)

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

Viajes/infecciones recurrentes

- Informe a su médico si reside o viaja por zonas en las que determinadas infecciones fúngicas como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas.
- Informe a su médico si ha tenido infecciones recurrentes u otras enfermedades que aumentan el riesgo de contraer infecciones.
- Usted debe prestar especial atención a los signos de infección mientras esté recibiendo tratamiento con Amsparity. Es importante que informe a su médico si presenta síntomas de infección, como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales.

Virus de la hepatitis B

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

Personas mayores de 65 años

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Amsparity. Usted y su médico deben prestar especial atención a los signos de infección mientras esté recibiendo tratamiento con Amsparity. Es importante que informe a su médico si presenta síntomas de infección, como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales.

Cirugía o intervención dental

- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está tomando Amsparity. Su médico puede recomendar interrumpir temporalmente Amsparity.

Enfermedad desmielinizante

- Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa de aislamiento alrededor de los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si debe

ser tratado o continuar en tratamiento con Amsparity. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus patógenos que pueden producir infecciones y no deben administrarse durante el tratamiento con Amsparity. Consulte con su médico antes de que recibir cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que reciba las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Amsparity. Si recibe Amsparity mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de adalimumab durante su embarazo. Es importante que informe a su médico y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Amsparity durante el embarazo, para que ellos puedan decidir cuándo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca

- Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene problemas cardíacos graves. Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Amsparity, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Si desarrolla síntomas nuevos o empeoran sus síntomas (dificultad al respirar, o hinchazón de sus pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de las que contribuyen a parar las hemorragias. Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte enseguida 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 adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF α . 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 Amsparity el riesgo de padecer linfoma, leucemia u otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6-mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Amsparity.
- Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Informe a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF α . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF α es adecuado en su caso.

Enfermedad autoinmune

- En raras ocasiones el tratamiento con Amsparity 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.

Uso de Amsparity con otros medicamentos

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

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

No debe utilizar Amsparity junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Debido al posible incremento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de adalimumab y otros antagonistas del TNF α con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Amsparity.

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.

Amsparity 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.

Amsparity puede usarse durante la lactancia.

Si utiliza Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity 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 utilizar Amsparity.

Amsparity contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada con una dosis única de 0,8 ml, equivalente a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Amsparity contiene sodio

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 Amsparity

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico puede prescribir otra presentación de Amsparity si necesita una dosis diferente.

Amsparity se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

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

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 en semanas alternas como dosis única.

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

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

Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

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

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

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

Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis

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

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

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

La dosis recomendada de Amsparity 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 Amsparity durante el tiempo que le haya indicado su médico. Si obtiene una respuesta inadecuada, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Niños y adolescentes con psoriasis en placas

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

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

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

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

Adultos con hidradenitis supurativa

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

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

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

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

Adultos con enfermedad de Crohn

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

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

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

La dosificación habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.

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

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

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

día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Si obtiene una respuesta inadecuada, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Adultos con colitis ulcerosa

La dosis habitual de Amsparity en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida 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 obtiene una respuesta inadecuada, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Niños y adolescentes con colitis ulcerosa

Niños y adolescentes desde 6 años con un peso inferior a 40 kg

La dosis habitual de Amsparity es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguida de una dosis de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 40 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

Niños y adolescentes desde 6 años con un peso de 40 kg o superior

La dosis habitual de Amsparity es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) inicialmente, seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 80 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

Adultos con uveítis no infecciosa

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

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune mientras se usa Amsparity. Amsparity también se puede administrar en monoterapia.

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

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

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

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

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

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

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

Forma y vía de administración

Amsparity se inyecta bajo la piel (mediante una inyección por vía subcutánea).

Se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Amsparity (“Instrucciones de uso”) al final de este prospecto.

Si usa más Amsparity del que debe

Si accidentalmente inyecta Amsparity con más frecuencia de la que debería, llame al médico o farmacéutico y explíquelo que ha recibido más cantidad de la requerida. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Amsparity

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgente si nota cualquiera de los siguientes signos:

- 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 o hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:

- signos y síntomas de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar, sensación de debilidad o cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;
- signos de cáncer de piel como 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 signos y síntomas descritos anteriormente pueden representar los efectos adversos enumerados 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 o articulaciones.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones bucales (incluyendo infecciones dentales y calenturas);
- 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 está dando vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- tensión arterial alta;
- rubor;
- hematoma (una hinchazón sólida 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 (una acumulación de líquido en el cuerpo que hace que el tejido afectado se hinche);
- 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 1.000 personas)

- infecciones oportunistas (raras) (que incluyen tuberculosis y otras infecciones) que se producen 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, incluyendo el cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión nerviosa);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluido 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 (hinchazón de la cara);
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunológico que cursa con inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;

- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación de la infección por el 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 (reacción potencialmente mortal con síntomas parecidos a la gripe y erupción cutánea con ampollas);
- edema facial (inflamación de la cara) 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 se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;

- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Amsparity

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 / blíster / envase después de EXP.

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 Amsparity a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un periodo máximo de 30 días - asegúrese de protegerla de la luz. Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar la jeringa a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 30 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 médico o 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 Amsparity

El principio activo es adalimumab.

Los demás componentes son L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Amsparity contiene polisorbato 80” y “Amsparity contiene sodio”).

Aspecto de la jeringa precargada de Amsparity y contenido del envase

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa precargada se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

La jeringa precargada de Amsparity es una jeringa de vidrio que contiene una solución transparente de incolora a marrón muy claro de adalimumab. Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 jeringas precargadas para el uso del paciente y 2 (1 de repuesto), 2, 4 o 6 toallitas impregnadas en alcohol, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Amsparity puede estar disponible en vial, en jeringa precargada y/o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

o

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCCIONES DE USO

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Jeringa precargada de dosis única para inyección subcutánea

Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.

Conserve su jeringa precargada de Amsparity en la nevera entre 2°C y 8°C.

Conserve la jeringa precargada de Amsparity en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.

Si es necesario, por ejemplo cuando usted esté de viaje, puede conservar la jeringa precargada de Amsparity a temperatura ambiente hasta 30°C durante un máximo de 30 días.

Mantenga Amsparity, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Amsparity inyectable se presenta en una jeringa precargada desechable de un solo uso que contiene una dosis única de medicamento.

No intente autoinyectarse Amsparity hasta que haya leído y entendido las Instrucciones de uso. Si su médico, enfermero o farmacéutico determina que usted puede autoadministrarse o que su cuidador puede administrarle las inyecciones de Amsparity en su domicilio, deberá recibir formación sobre la correcta preparación e inyección de Amsparity.

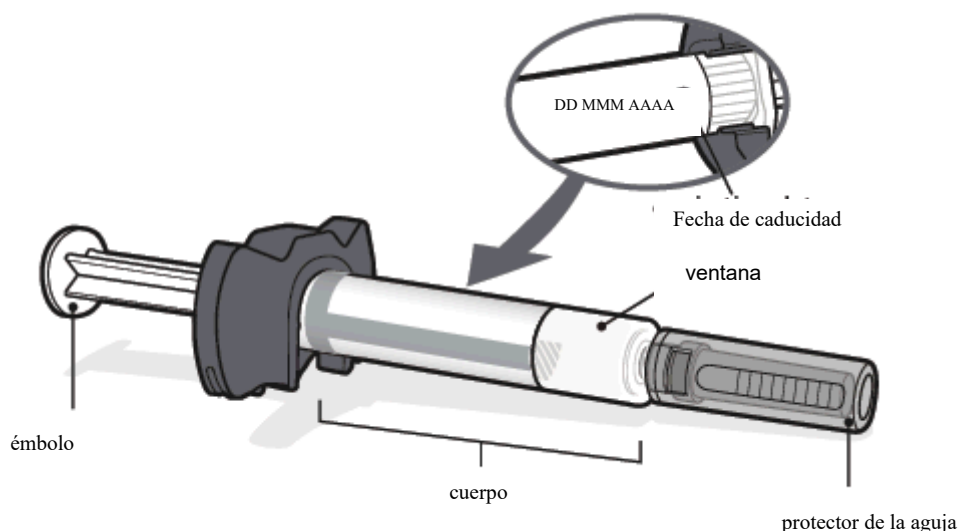
Asimismo, es importante que consulte con su médico, enfermero o farmacéutico para asegurarse de que entiende las instrucciones de administración de Amsparity. Para ayudarle a recordar cuándo inyectar Amsparity, puede anotarlo en su calendario con antelación. Consulte con su médico, enfermero o farmacéutico si usted o su cuidador tienen alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar Amsparity.

Después de haber recibido la formación adecuada, Amsparity inyectable puede ser autoadministrado o administrado por un cuidador.

1. Materiales que necesita

- Necesitará los siguientes materiales para cada inyección de Amsparity. Busque una superficie limpia y plana para colocar los materiales.
 - 1 jeringa precargada de Amsparity en una bandeja, dentro del envase.
 - 1 toallita impregnada en alcohol, dentro del envase.
 - 1 torunda de algodón o gasa (no incluida en el envase de Amsparity).
 - Un recipiente de objetos punzantes adecuado (no incluido en el envase de Amsparity).

Importante: si tiene alguna pregunta sobre el medicamento o la jeringa precargada de Amsparity, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.



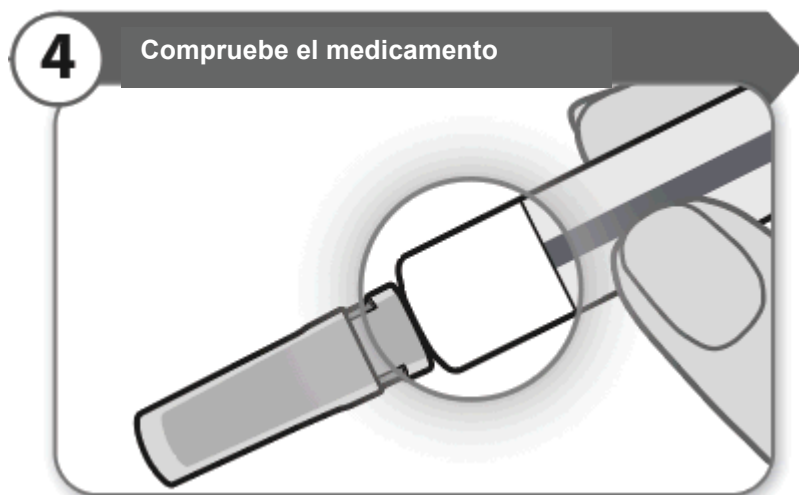
2. Preparación

- Saque el envase de Amsparity de la nevera.
 - Abra el envase y saque la bandeja que contiene la jeringa precargada.
 - Compruebe el envase y la bandeja; **no** usar si:
 - La fecha de caducidad ha pasado.
 - Se ha congelado o descongelado.
 - Se ha caído, incluso si parece que no está dañado.
 - Ha estado fuera de la nevera durante más de 30 días.
 - Parece estar dañado.
 - El precinto de un envase nuevo está roto.
 - Si cualquiera de los puntos anteriores es aplicable en su caso, deseche la jeringa precargada de la misma manera que una jeringa precargada usada. Deberá usar una nueva jeringa precargada para administrar la inyección.
 - Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien.
- Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.



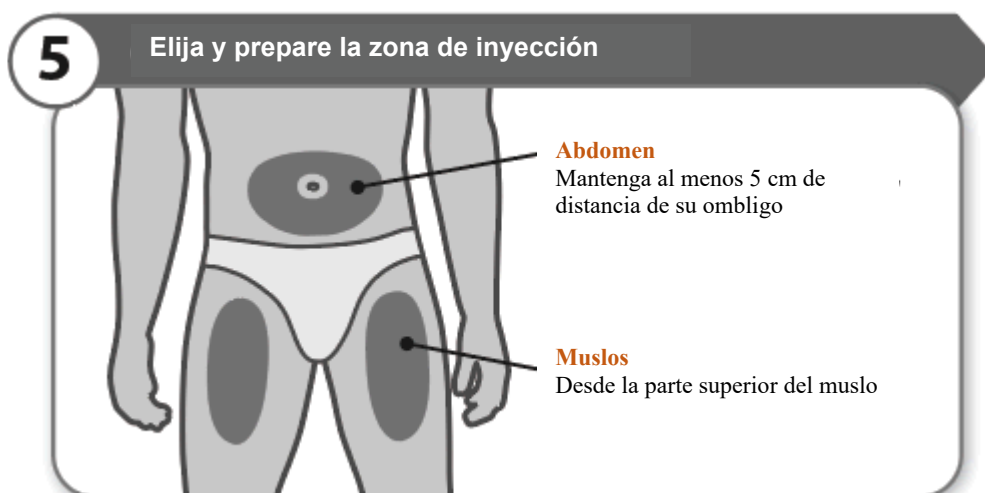
- Despegue el precinto de papel en la bandeja.

- Retire 1 jeringa precargada de la bandeja y vuelva a colocar el envase original con las jeringas precargadas sin usar en la nevera.
- **No** use la jeringa si parece estar dañada.
- La jeringa precargada se puede utilizar directamente de la nevera.
- Es posible que utilizar la jeringa precargada a temperatura ambiente le parezca que reduce el escozor o la incomodidad. Deje la jeringa precargada a temperatura ambiente y alejada de la luz solar directa de 15 a 30 minutos antes de la inyección.
- **No** retire el protector de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para la inyección. **Sostenga siempre la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa para evitar daños.**

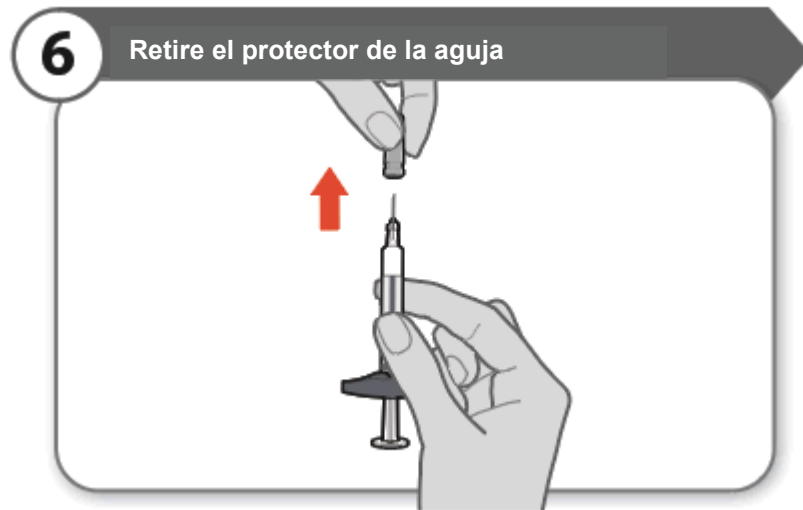


4 Compruebe el medicamento

- Mire detenidamente el medicamento por la ventana.
 - Incline suavemente la jeringa precargada hacia delante y hacia atrás para comprobar el medicamento.
 - **No** agite la jeringa precargada, ya que podría dañar el medicamento.
 - Asegúrese de que el medicamento en la jeringa precargada sea transparente de incoloro a marrón muy claro y esté libre de grumos o partículas. Es normal ver una o más burbujas por la ventana. **No** intente eliminar las burbujas de aire.
- Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.



- Elija una zona diferente cada vez que se inyecte.
- **No** inyecte en zonas con hueso o zonas de la piel que estén magulladas, enrojecidas, doloridas o endurecidas. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
 - Si padece psoriasis, **no** se inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- **No** se ponga la inyección a través de la ropa.
- Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol.
- Deje que la zona de inyección se seque.

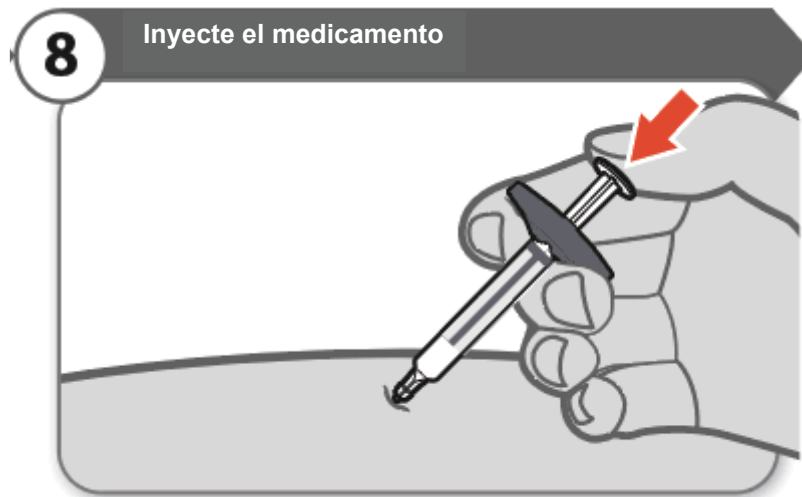


- Sostenga la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa. Quite cuidadosamente el protector de la aguja lejos de su cuerpo cuando esté listo para inyectar.
 - Es normal ver unas gotas del medicamento en la punta de la aguja cuando retire el protector de la aguja.
 - Tire el protector de la aguja en un recipiente para desechar objetos punzantes.
- Nota:** Tenga cuidado cuando maneje su jeringa precargada para evitar una herida accidental por pinchazo de aguja.

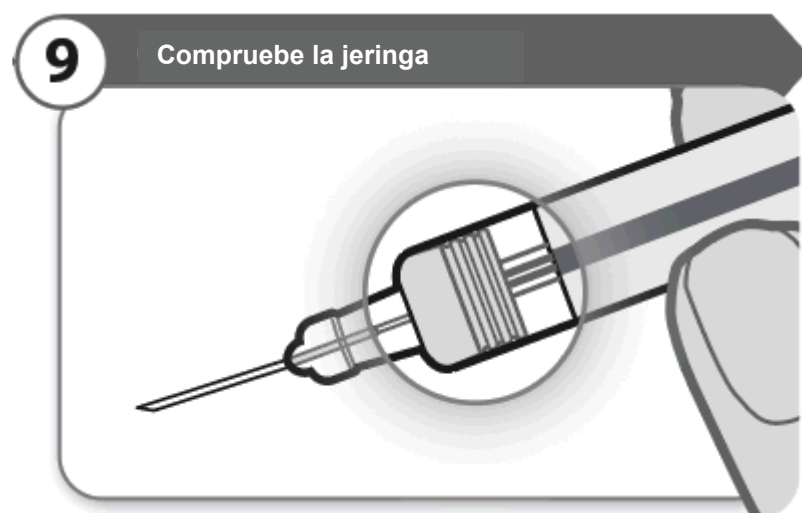


- Pellizque cuidadosamente un pliegue de piel en la zona de inyección limpia.
- Inserte la aguja en toda su profundidad en la piel, en un ángulo de 45 grados, como se muestra.
- Después de insertar la aguja, suelte la piel pellizcada.

Importante: No vuelva a introducir la aguja en su piel. Si la aguja ya se ha introducido en la piel y cambia de parecer sobre la zona de inyección, tendrá que utilizar una jeringa precargada de reemplazo.



- Usando una presión lenta y constante, empuje la varilla del émbolo hasta el fondo hasta que el cuerpo de la jeringa esté vacío. La administración de la dosis durará aproximadamente de 2 a 5 segundos.
- Nota:** Se recomienda mantener la jeringa precargada en la piel durante 5 segundos adicionales después de presionar completamente el émbolo.
- Saque la aguja de la piel en el mismo ángulo en el que entró.



- Compruebe que su medicamento se haya vaciado completamente de su jeringa precargada.
- **Nunca vuelva a insertar la aguja.**
- **Nunca vuelva a cubrir la aguja.**

Nota: Si el tapón gris no está en la posición que se muestra, es posible que no haya inyectado todo el medicamento. Consulte con su médico, enfermero o farmacéutico inmediatamente.



- Deseche la jeringa inmediatamente como le haya indicado su médico, enfermero o farmacéutico, y de acuerdo con la normativa local sanitaria y de seguridad.



Tras la inyección

- Mire cuidadosamente la zona de inyección. Si hay sangre, use una torunda de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
- **No** frote la zona.

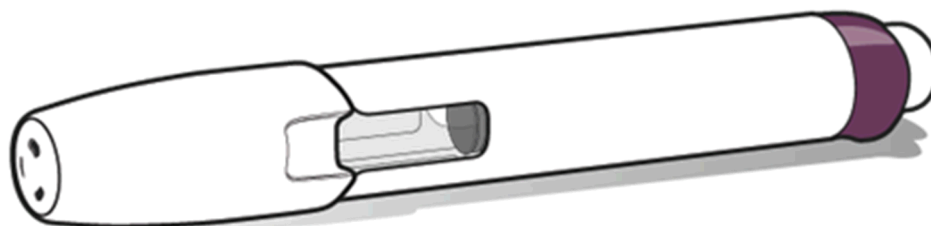
Nota: Guarde las jeringas no utilizadas en la nevera en el envase original.

Continúe para ver

Prospecto: Información para el paciente

Prospecto: Información para el paciente

Amsparity 40 mg solución inyectable en pluma precargada Adalimumab



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 le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Amsparity. Conserve esta tarjeta de información para el paciente con usted.
- 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 Amsparity y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Amsparity
3. Cómo usar Amsparity
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Amsparity
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Amsparity y para qué se utiliza

Amsparity contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensa) de su cuerpo.

Amsparity está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide
- artritis idiopática juvenil poliarticular
- artritis pediátrica 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

El principio activo de Amsparity, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se fijan a una diana específica del cuerpo.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante la fijación al TNF α , Amsparity bloquea su acción y disminuye la inflamación en estas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

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

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

Se ha demostrado que Amsparity reduce el daño articular que produce la enfermedad en el cartílago y en el hueso y mejora el rendimiento físico.

Amsparity se suele usar junto con metotrexato. Si su médico decide que el metotrexato es inapropiado, puede administrarse Amsparity en monoterapia.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que suele aparecer por primera vez en la infancia.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Amsparity para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular.

Artritis pediátrica asociada a entesitis

La artritis pediátrica asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y las zonas donde los tendones se unen al hueso.

Amsparity se utiliza para tratar la artritis pediátrica asociada a entesitis en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Amsparity para tratar su artritis pediátrica 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.

Amsparity se usa en adultos para tratar estas enfermedades. Si padece espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, primero le administrarán otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

Amsparity se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Amsparity también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad 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.

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

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

Amsparity se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años de edad.

Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Amsparity se utiliza para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si usted no responde bien a estos medicamentos, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o a la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Amsparity actúa reduciendo esta inflamación.

Amsparity se usa para tratar

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte 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.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Amsparity para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Amsparity

No use Amsparity

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección grave, incluida tuberculosis activa, sepsis (envenenamiento de la sangre) o infecciones oportunistas (infecciones inusuales asociadas con un sistema inmunitario debilitado). Es importante que informe a su médico si presenta síntomas de infección como, por ejemplo, fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales (ver “Advertencias y precauciones”).
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Amsparity.

Es importante que usted y su médico anoten la marca y el número de lote del medicamento.

Reacciones alérgicas

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

Infecciones

- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas, o una infección localizada en alguna parte del cuerpo (por ejemplo, una úlcera en la pierna) consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Amsparity. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Durante el tratamiento con Amsparity podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otras infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, poner en peligro la vida. En casos raros, estas infecciones podrían poner en peligro su vida. 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 puede recomendar interrumpir temporalmente Amsparity.

Tuberculosis (TB)

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

de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas deben anotarse en la tarjeta de información para el paciente.

- Es muy importante que informe a su médico si alguna vez ha sufrido tuberculosis o si ha estado en contacto directo con alguna persona que la haya padecido.
- Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis.
- Si apareciesen síntomas de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/infecciones recurrentes

- Informe a su médico si reside o viaja por zonas en las que determinadas infecciones fúngicas como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas.
- Informe a su médico si ha tenido infecciones recurrentes u otras enfermedades que aumentan el riesgo de contraer infecciones.
- Usted y su médico deben prestar especial atención a los signos de infección mientras esté recibiendo tratamiento con Amsparity. Es importante que informe a su médico si presenta síntomas de infección, como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales.

Virus de la hepatitis B

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

Personas mayores de 65 años

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Amsparity. Usted y su médico deben prestar especial atención a los signos de infección mientras esté recibiendo tratamiento con Amsparity. Es importante que informe a su médico si presenta síntomas de infección, como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales.

Cirugía o intervención dental

- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está tomando Amsparity. Su médico puede recomendar interrumpir temporalmente Amsparity.

Enfermedad desmielinizante

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

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus patógenos que pueden producir infecciones y no deben administrarse durante el tratamiento con Amsparity. Consulte con su médico antes de que recibir cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Amsparity. Si recibe Amsparity mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de adalimumab durante su embarazo. Es importante que informe a su médico y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Amsparity durante el embarazo, para que ellos puedan decidir cuándo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene problemas cardíacos graves. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Amsparity, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Si desarrolla síntomas nuevos o empeoran sus síntomas (dificultad al respirar, o hinchazón de sus pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de las que contribuyen a parar las hemorragias. Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte enseguida 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 adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF α . 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 Amsparity el riesgo de padecer linfoma, leucemia u otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6-mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Amsparity.
- Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Informe a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF α . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF α es adecuado en su caso.

Enfermedad autoinmune

- En raras ocasiones el tratamiento con Amsparity 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.

Uso de Amsparity con otros medicamentos

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

Amsparity se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, sulfasalazina, hidroxiclороquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro), corticoesteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

No debe utilizar Amsparity junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Debido al posible incremento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de adalimumab y otros antagonistas del TNF α con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Amsparity.

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.

Amsparity 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.

Amsparity puede usarse durante la lactancia.

Si utiliza Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity 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 utilizar Amsparity.

Amsparity contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml, equivalente a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Amsparity contiene sodio

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 Amsparity

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico puede prescribir otra presentación de Amsparity si necesita una dosis diferente.

Amsparity se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

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

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 en semanas alternas como dosis única.

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

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

Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

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

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

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

Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis

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

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

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

La dosis recomendada de Amsparity 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 Amsparity durante el tiempo que le haya indicado su médico. Si obtiene una respuesta inadecuada, su médico puede aumentarle la dosis de administración a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Niños y adolescentes con psoriasis en placas

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

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

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

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

Adultos con hidradenitis supurativa

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

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

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

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

Adultos con enfermedad de Crohn

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

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

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

La dosificación habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.

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

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

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

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Si obtiene una respuesta inadecuada, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Adultos con colitis ulcerosa

La dosis habitual de Amsparity en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida 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 obtiene una respuesta inadecuada, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Niños y adolescentes con colitis ulcerosa

Niños y adolescentes desde 6 años con un peso inferior a 40 kg

La dosis habitual de Amsparity es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguida de una dosis de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 40 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

Niños y adolescentes desde 6 años con un peso de 40 kg o superior

La dosis habitual de Amsparity es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) inicialmente, seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 80 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

Adultos con uveítis no infecciosa

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

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune mientras se usa Amsparity. Amsparity también se puede administrar en monoterapia.

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

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

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

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

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

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

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

Forma y vía de administración

Amsparity se inyecta bajo la piel (mediante una inyección por vía subcutánea).

Se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Amsparity (“Instrucciones de uso”) al final de este prospecto.

Si usa más Amsparity del que debe

Si accidentalmente inyecta Amsparity con más frecuencia de la que debería, llame al médico o farmacéutico y explíquele que ha recibido más cantidad de la requerida. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Amsparity

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgente si nota cualquiera de los siguientes signos:

- 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 o hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:

- signos y síntomas de infección como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, ardor al orinar, sensación de debilidad o cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;
- signos de cáncer de piel como 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 signos y síntomas descritos anteriormente pueden representar los efectos adversos enumerados 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 o articulaciones.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones bucales (incluyendo infecciones dentales y calenturas);
- 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 está dando vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- tensión arterial alta;
- rubor;
- hematoma (una hinchazón sólida 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 (una acumulación de líquido en el cuerpo que hace que el tejido afectado se hinche);
- 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 1.000 personas)

- infecciones oportunistas inusuales (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, incluyendo el cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión nerviosa);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- bulto 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 (incluido 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 (hinchazón de la cara);
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunológico que cursa con inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;

- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación de la infección por el 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 (reacción potencialmente mortal con síntomas parecidos a la gripe y erupción cutánea con ampollas);
- edema facial (inflamación de la cara) 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 se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Amsparity

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/envase después de EXP.

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 Amsparity a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un periodo máximo de 30 días – asegúrese de protegerla de la luz. Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar la pluma a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 30 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 pluma.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o 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 Amsparity

El principio activo es adalimumab.

Los demás componentes son L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, sacarosa, edetato disódico dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Amsparity contiene polisorbato 80” y “Amsparity contiene sodio”).

Aspecto de la pluma precargada de Amsparity y contenido del envase

Amsparity 40 mg solución inyectable en pluma precargada se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

La pluma precargada de Amsparity contiene una solución transparente de incolora a marrón muy claro de adalimumab.

Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 jeringas precargadas para el uso del paciente con 2 (1 de repuesto), 2, 4 o 6 toallitas impregnadas en alcohol, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Amsparity puede estar disponible en vial, en jeringa precargada y/o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

o

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCCIONES DE USO
Amsparity (adalimumab)
Pluma precargada de dosis única
40 mg
para inyección subcutánea

Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.

Conserve su pluma precargada de Amsparity en la nevera entre 2°C y 8°C.

Conserve la pluma precargada de Amsparity en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.

Si es necesario, por ejemplo cuando usted esté de viaje, puede conservar la pluma de Amsparity a temperatura ambiente hasta 30°C durante un máximo de 30 días.

Mantenga Amsparity, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Amsparity inyectable se presenta en una pluma desechable de un solo uso que contiene una dosis única de medicamento.

No intente autoinyectarse Amsparity hasta que haya leído y entendido las Instrucciones de uso. Si su médico, enfermero o farmacéutico determina que usted puede autoadministrarse o que su cuidador puede administrarle las inyecciones de Amsparity en su domicilio, deberá recibir formación sobre la correcta preparación e inyección de Amsparity.

Asimismo, es importante que consulte con su médico, enfermero o farmacéutico para asegurarse de que entiende las instrucciones de administración de Amsparity. Para ayudarle a recordar cuándo inyectar Amsparity, puede anotarlo en su calendario con antelación. Consulte con su médico, enfermero o farmacéutico si usted o su cuidador tienen alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar Amsparity.

Después de haber recibido la formación adecuada, Amsparity inyectable puede ser autoadministrado o administrado por un cuidador.

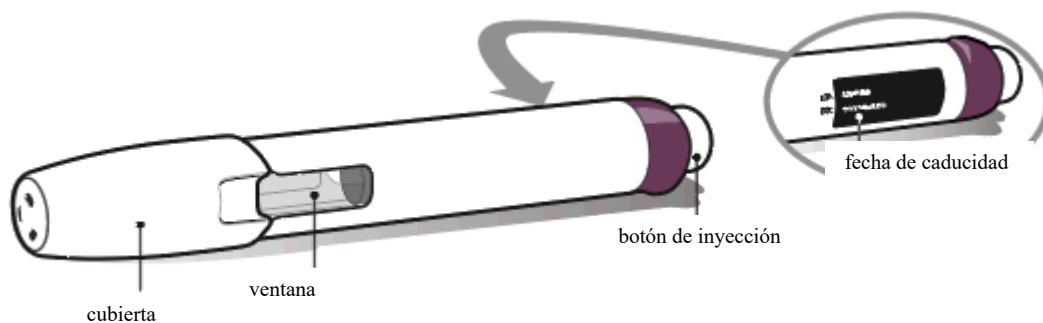
1. Materiales que necesita

- Necesitará los siguientes materiales para cada inyección de Amsparity. Busque una superficie limpia y plana para colocar los materiales.
 - 1 pluma de Amsparity dentro del envase
 - 1 toallita impregnada en alcohol, dentro del envase.
 - 1 torunda de algodón o gasa (no incluida en el envase de Amsparity).
 - Un recipiente para objetos punzantes adecuado (no incluido en el envase de Amsparity).**Importante:** si tiene alguna pregunta sobre el medicamento o la pluma de Amsparity, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

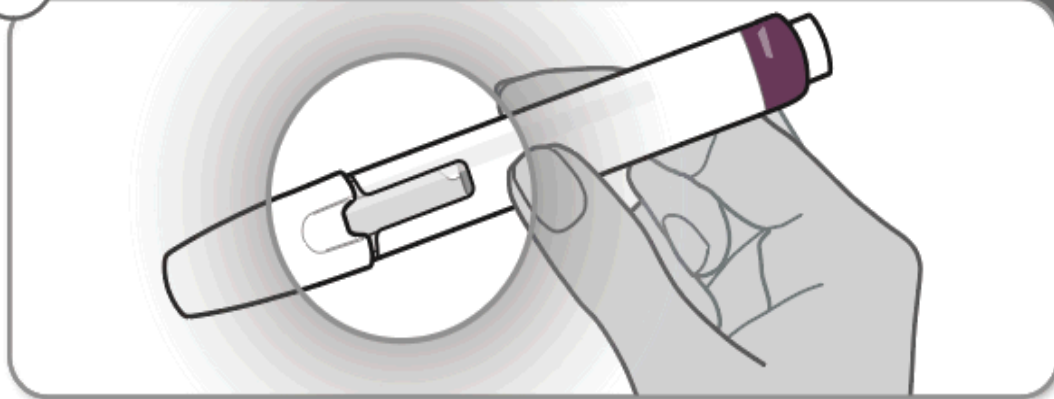
2. Preparación

- Retire el envase de Amsparity de la nevera.
- Saque una pluma de Amsparity y la toallita impregnada en alcohol. Mantenga la pluma fuera de la luz solar directa. Vuelva a colocar el envase original con las plumas no usadas en la nevera.
- **No** use la pluma si:
 - La pluma o el envase que contiene la pluma se ha caído, incluso si parece que no están dañados.
 - Se ha congelado o descongelado.
 - Parece estar dañada.
 - Los precintos de un envase nuevo están rotos.
 - Ha estado fuera de la nevera durante más de 30 días.
 - La fecha de caducidad ha pasado.

- Si cualquiera de los puntos anteriores es aplicable en su caso, deseche la pluma de la misma manera que una pluma usada. Deberá usar una nueva pluma para administrar la inyección.
- Es posible que utilizar la pluma a temperatura ambiente le parezca que reduce el escozor o la incomodidad. Deje la pluma a temperatura ambiente y alejada de la luz solar directa de 15 a 30 minutos antes de la inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón, y séquelas bien.
- **No** retire la cubierta hasta que esté listo para inyectar.

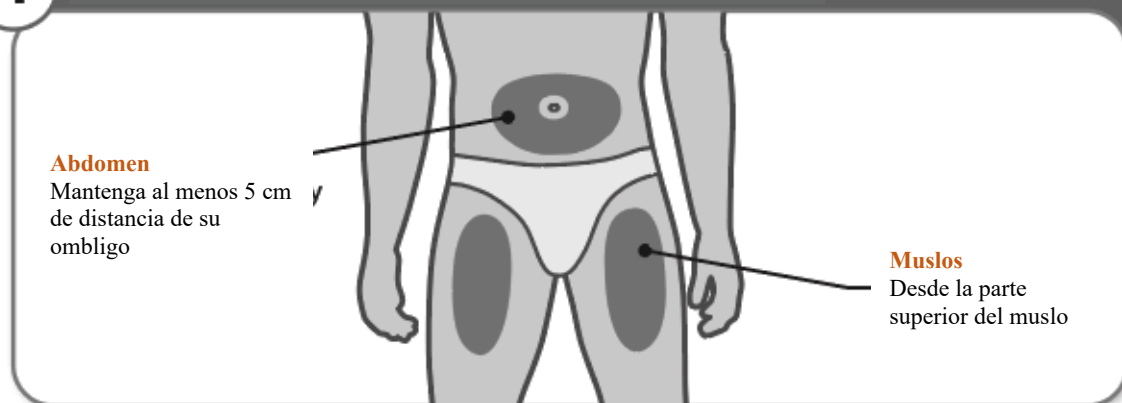


3 Compruebe el medicamento



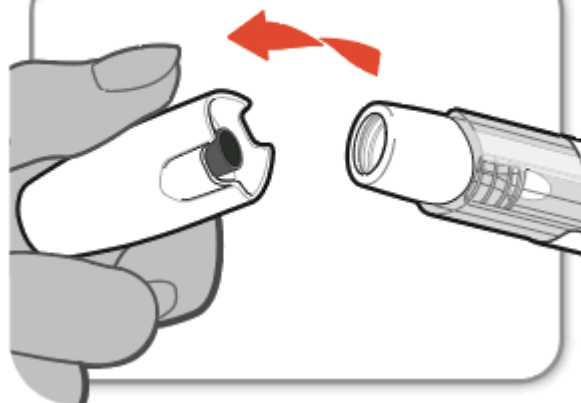
- Mire detenidamente el medicamento por la ventana.
 - Inclíne suavemente la pluma hacia delante y hacia atrás para comprobar el medicamento.
 - **No** agite la pluma, ya que podría dañar el medicamento.
 - Asegúrese de que el medicamento en la pluma sea transparente de incoloro a marrón muy claro y esté libre de grumos o partículas. Es normal ver una o más burbujas por la ventana. **No** intente eliminar las burbujas de aire.
- Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

4 Elección y preparación de la zona de inyección



- Elija una zona diferente cada vez que se inyecte.
- **No** inyecte en zonas con hueso o zonas de la piel que estén magulladas, enrojecidas, doloridas o endurecidas. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
 - Si padece psoriasis, **no** se inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- **No** se ponga la inyección a través de la ropa
- Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol.
- Deje que la zona de inyección se seque.

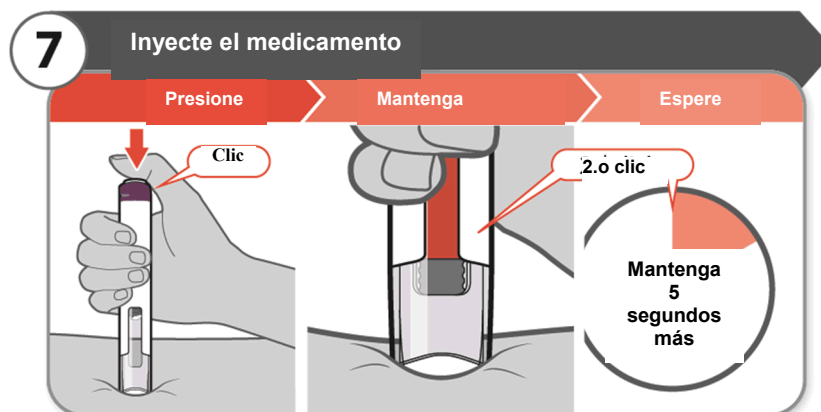
5 Retire la cubierta



- Gire y quite la cubierta
- Tire la cubierta en un recipiente para desechar objetos punzantes; no se necesita de nuevo.
- Es normal ver unas gotas del medicamento en la punta de la aguja cuando retire el protector.
Precaución: Maneje su pluma con cuidado para evitar una herida accidental por pinchazo de aguja.
Nota: El protector de la aguja permanece dentro de la cubierta después de retirarlo.

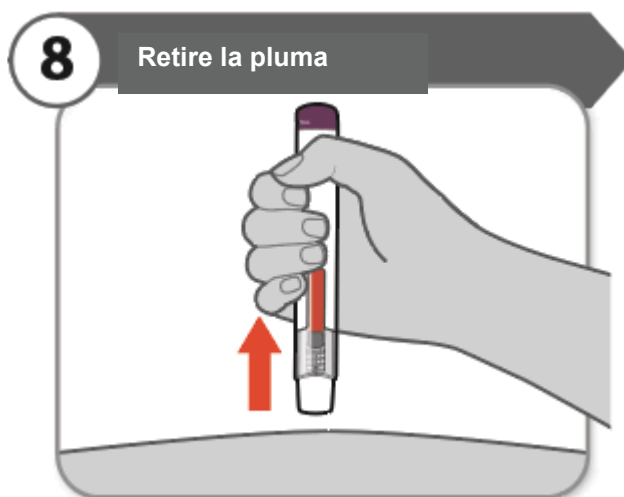


- **Empuje** la pluma firmemente contra la piel a un ángulo de 90 grados, como se muestra.
Nota: La aguja penetra en la piel cuando empuja su pluma hacia abajo. El botón de inyección se desbloqueará cuando presione la pluma con suficiente firmeza.
- **Mantenga la pluma presionada contra la piel hasta el Paso 8.**
Importante: No vuelva a introducir la aguja en su piel si cambia de parecer sobre la zona de inyección. Tendrá que utilizar una pluma de reemplazo si ya ha introducido la aguja en la piel.

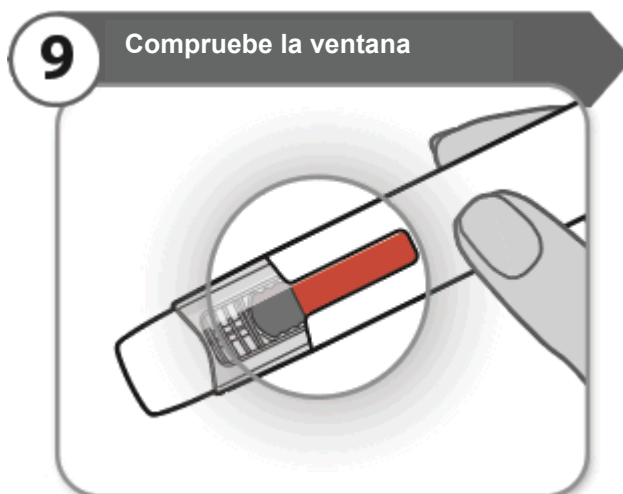


- **Presione** el botón de inyección hasta el fondo y escuchará un clic. Puede dejar de presionar el botón cuando la inyección haya comenzado.
- **Mantenga** su pluma firmemente contra la piel mientras la barra naranja se mueve a través de la ventana. La administración de la dosis dura aproximadamente de 3 a 10 segundos.
- **Espere** al menos 5 segundos más después del 2.º clic para permitir que el medicamento se absorba.

Nota: Si no puede presionar el botón de inyección hasta el fondo es porque no está presionando la pluma con firmeza. Retire el dedo del botón de inyección y empuje la pluma hacia abajo con más firmeza contra la piel. Luego intente presionar el botón nuevamente. Si esto no funciona, estirar o pellizcar la piel puede hacer que la zona de inyección sea más firme, lo que facilita la presión del botón de inyección.



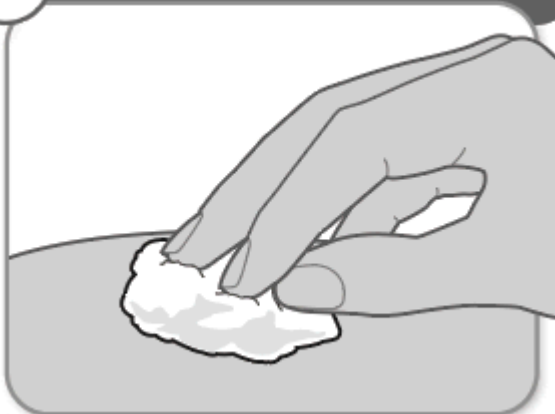
- **No retire la pluma hasta haber esperado al menos 5 segundos después del 2.º clic.**
- Retire la pluma de su piel.
Nota: Después de retirar la pluma de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.
- Si observa más de una gota pequeña del medicamento en la piel tras la inyección, en su próxima inyección espere un poco más antes de retirar la pluma de la piel.



- Debería ver una barra naranja en la ventana.
- Si la ventana no se ha vuelto naranja, o si parece que el medicamento todavía se está inyectando, esto significa que no ha recibido una dosis completa. Consulte con su médico, enfermero o farmacéutico inmediatamente.
- **No inyecte otra dosis.**

10**Deseche la pluma usada**

- Deseche la pluma inmediatamente como le haya indicado su médico, enfermero o farmacéutico, y de acuerdo con la normativa local sanitaria y de seguridad.

11**Tras la inyección**

- Mire cuidadosamente la zona de inyección. Si hay sangre, use una torunda de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
 - No frote la zona de inyección.
- Nota:** Conserve las plumas no utilizadas en la nevera en su envase original.

Continúe para ver

Prospecto: Información para el paciente