

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cyltezo 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

Cyltezo 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.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución entre transparente y ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Cyltezo en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada o 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.

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

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Artritis asociada a entesitis

El adalimumab 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 al tratamiento convencional, o son intolerantes al mismo (ver sección 5.1).

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Cyltezo 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

Cyltezo 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 o por resonancia magnética (RM), que presentan una respuesta insuficiente a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o son intolerantes a los mismos.

Artritis psoriásica

Cyltezo 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 el 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

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Hidradenitis supurativa (HS)

Cyltezo está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) moderada o 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

Cyltezo está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa moderada o 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

Cyltezo está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa moderada o 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 a dichos tratamientos o los tienen contraindicados.

Colitis ulcerosa

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

Uveítis

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

Uveítis pediátrica

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Durante el tratamiento con Cyltezo, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo corticosteroides o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

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

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

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

Interrupción del tratamiento

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

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se 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 Cyltezo 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 mediante inyección subcutánea.

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

Psoriasis

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

Hidradenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Cyltezo para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es 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 (administrados 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 Cyltezo. Durante el tratamiento con Cyltezo 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 interrumpe el tratamiento, se puede reintroducir Cyltezo 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).

Enfermedad de Crohn

La dosis de inducción recomendada de Cyltezo para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave es de 80 mg en la semana 0 seguidos 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 al día durante dos días consecutivos), seguidos 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 la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas mediante inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Cyltezo y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede volver a administrar Cyltezo. Hay poca experiencia en la nueva administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

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

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

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

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Cyltezo para pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada o 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 al 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 en semanas alternas mediante inyección subcutánea.

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Cyltezo 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg 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 Cyltezo no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Cyltezo para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Cyltezo se puede iniciar en combinación con corticoesteroides 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 Cyltezo.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible administrar Cyltezo a pacientes pediátricos que requieren menos que una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad:

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

Tabla 1: Dosis de Cyltezo para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

- No procede. Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg.

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

El uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación no es relevante.

Artritis asociada a entesitis:

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

Tabla 2: Dosis de Cyltezo para Pacientes con Artritis asociada a Entesitis

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

- No procede. Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg.

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Tabla 3: Dosis de Cyltezo para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placas

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

- No procede. Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg.

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

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

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

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

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

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

La dosis recomendada de Cyltezo 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 Cyltezo 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 Cyltezo. Durante el tratamiento con Cyltezo 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 Cyltezo 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 hidradenitis supurativa no es relevante.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Tabla 4: Dosis de Cyltezo para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn

| Peso del Paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4 |
|-------------------|---|---|
| < 40 kg | - | - |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none">80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none">160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2 | 40 mg en semanas alternas |

- No procede. Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg.

En los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente puede ser beneficioso un aumento de la dosis:

- < 40 kg: No procede. Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg.
- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Uveítis pediátrica

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

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

Tabla 5: Dosis de Cyltezo para Pacientes Pediátricos con Uveítis

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

- No procede. Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg.

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

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

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

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

Forma de administración

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

No existe ninguna presentación pediátrica para pacientes que necesitan una administración menor que la dosis completa de 40 mg.

Se dispone de una jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg para administrar a los pacientes una dosis completa de 40 mg.

4.3 Contraindicaciones

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

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

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (NYHA clases III/IV) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Infecciones

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

El tratamiento con Cyltezo 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 Cyltezo en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis (ver *Otras infecciones oportunistas*).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Cyltezo deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Cyltezo 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 Cyltezo en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

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

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

Tuberculosis

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

Antes de iniciar el tratamiento con Cyltezo, 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 o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

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

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Cyltezo 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 antituberculosa antes de comenzar el tratamiento con Cyltezo y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con Cyltezo en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba de 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 Cyltezo.

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

Reactivación de la hepatitis B

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

Se 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 de VHB que requieran tratamiento con Cyltezo. 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 Cyltezo e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo el adalimumab se han asociado en casos raros con nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben considerar con precaución el uso de Cyltezo 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 Cyltezo. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Cyltezo 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 al adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves asociadas con el 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 Cyltezo e iniciar el tratamiento apropiado.

Sensibilidad a la goma natural seca/látex

La parte interior de la tapa de la jeringa (el protector de la aguja) contiene goma natural (látex). Puede provocar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Inmunosupresión

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extenso o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel no melanocítico antes y durante el tratamiento con Cyltezo. 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) moderada o grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo de control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

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

Reacciones hematológicas

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

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNE

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

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

Cirugía

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

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que el 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 más arriba.

Excipientes con efecto conocido

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

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

La administración conjunta de Cyltezo y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF”).

La administración conjunta de Cyltezo y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4 “Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF”).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

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

Debido a la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa, 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.

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El 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 abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue del 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y del 5,4 % para el grupo de 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 el 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 coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾ |

| | | |
|--|-----------------|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)* | Frecuentes | Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna |
| | Poco frecuentes | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma** |
| | Raras | Leucemia ¹⁾ |
| | No conocida | Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy frecuentes | Leucopenia (incluyendo neutropenia y granulocitosis), 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 las raíces nerviosas |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular ¹⁾ , |

| | | |
|---|-----------------|---|
| | Raras | temblor, neuropatía Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos |
| | Poco frecuentes | Diplopia |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Vértigo |
| | Poco frecuentes | Sordera, tinnitus |
| Trastornos 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, efusión pleural ¹⁾ |
| | Raras | Fibrosis pulmonar ¹⁾ . |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Dolor abdominal, náuseas y vómitos |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco |
| | Poco frecuentes | Pancreatitis, |

| | | |
|--|--|--|
| | Raras | disfagia, edema facial Perforación intestinal ¹⁾ |
| Trastornos hepatobiliares* | Muy frecuentes | Incremento de enzimas hepáticas |
| | Poco frecuentes | Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina |
| | Raras | Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾ |
| | No conocida | Insuficiencia hepática ¹⁾ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Rash (incluyendo rash exfoliativo) |
| | Frecuentes | Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), 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⁾ |
| No conocida | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾ | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Dolor musculoesquelético |
| | Frecuentes | Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa) |
| | Poco frecuentes | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico |
| | Raras | Síndrome seudolúpico 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 de la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de DNA bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuentes | Alteraciones de la cicatrización |

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

** Incluyendo los estudios de extensión abierta.

¹⁾ Incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

Hidradenitis supurativa

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

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido del 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 lugar de inyección (eritema 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 año-paciente en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por año-paciente 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 año-paciente en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por año-paciente 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 extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 años-paciente. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 años-paciente 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 años-paciente 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 moderada o 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 no melanómico, con una incidencia de 6,8 (4,4, 10,5) por 1.000 años-paciente (intervalo de confianza del 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4, 11,8) por 1.000 años-paciente en los 3.444 pacientes del grupo de control (la mediana de duración 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 de control). La incidencia de cáncer de piel no melanómico fue de 8,8 (6,0, 13,0) por 1.000 años-paciente (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de 3,2 (1,3, 7,6) por 1.000 años-paciente en los pacientes de control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4, 5,4) por 1.000 años-paciente (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1, 4,5) por 1.000 años-paciente en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2, 2,7) por 1.000 años-paciente (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1, 4,5) por 1.000 años-paciente en los pacientes del grupo de 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 mediana de duración aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 años-paciente de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanómico, es de aproximadamente 8,5 por 1.000 años-paciente. La incidencia observada de cáncer de piel no melanómico es de aproximadamente 9,6 por 1.000 años-paciente. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 años-paciente.

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

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

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas en distintos momentos 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 antinucleares 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 seudolúpico de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 del 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 \geq 3 SLN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

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

En los ensayos clínicos controlados de fase 3 del 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 \geq 3 SLN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo de control.

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

En los ensayos clínicos controlados de fase 3 del 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 \geq 3 SLN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo de control.

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

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

En los ensayos clínicos controlados del adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una mediana de exposición de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT \geq 3 SLN en un 2,4 % de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes de 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 insuficiencia hepática 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 solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).
Código ATC: L04AB04

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidradenitis supurativa se ha observado un rápido descenso en los niveles de 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 factor de necrosis tumoral alfa. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de curación de la mucosa en pacientes tratados con adalimumab.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

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

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

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

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

En el ensayo de la artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide activa moderada o 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 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 la artritis reumatoide V se evaluaron 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide activa temprana moderada o grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). Este ensayo evaluó la eficacia de 40 mg de adalimumab administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, 40 mg de adalimumab administrado en semanas alternas en monoterapia y la monoterapia con metotrexato en la reducción de los signos, síntomas y velocidad de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas.

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

La variable principal de los ensayos de la artritis reumatoide I, II y III, y la secundaria del ensayo de la 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 la artritis reumatoide V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los ensayos de la 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 la 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 la 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 la artritis reumatoide I ^{a**} | | Ensayo de la artritis reumatoide II ^{a**} | | Ensayo de la 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 la artritis reumatoide I a las 24 semanas, ensayo de la artritis reumatoide II a las 26 semanas, y ensayo de la artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas.

^b 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas.

^c MTX = metotrexato.

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

En los ensayos de la 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 el placebo. En el ensayo de la artritis reumatoide III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas.

En la fase de extensión abierta del ensayo III de la AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a 40 mg de adalimumab en semanas alternas, 114 pacientes continuaron con 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 5 años. De estos, 86 pacientes (75,4 %) tenían respuesta ACR 20, 72 pacientes (63,2 %) tenían respuesta ACR 50 y 41 pacientes (36 %) tenían respuesta ACR 70. De 207 pacientes, 81 continuaron con 40 mg de adalimumab 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 la 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 la artritis reumatoide I-IV, los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron respuestas ACR 20 y 50 estadísticamente significativas en comparación con el placebo tan solo una a dos semanas después de iniciar el tratamiento.

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

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

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

^a Valor p se refiere a la comparación apareada de la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

^b Valor p se refiere a la comparación apareada de la monoterapia con adalimumab y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

^c Valor p se refiere a la comparación apareada de la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En la extensión abierta del ensayo de la 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 40 mg de adalimumab en semanas alternas, 170 pacientes continuaron con 40 mg de adalimumab en semanas alternas hasta completar 10 años de tratamiento. Entre esos, 154 pacientes (90,6 %) obtuvieron respuestas ACR 20, 127 pacientes (74,7 %) obtuvieron respuestas ACR 50 y 102 pacientes (60,0 %) obtuvieron respuestas ACR 70.

En la semana 52, el 42,9 % de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 [PCR] <2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide reciente

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

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

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

| | Placebo/MTX ^a | Adalimumab/ MTX 40 mg en semanas alternas | Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (intervalo de confianza ^b 95 %) | Valor P |
|-------------------------|--------------------------|--|---|---------------------|
| Índice total de Sharp | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | <0,001 ^c |
| Índice de erosión | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | <0,001 |
| Índice JSN ^d | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

^a Metotrexato.

^b Intervalo de confianza del 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.

^c Basado en análisis de rango.

^d Estrechamiento del espacio articular.

En el ensayo de la 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 la artritis reumatoide V

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

^a Valor p se refiere a la comparación apareada de la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

^b Valor p se refiere a la comparación apareada de la monoterapia con adalimumab y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

^c Valor p se refiere a la comparación apareada de la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

Tras 52 semanas y 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio desde el inicio del índice total de Sharp $\leq 0,5$) fue significativamente mayor con la terapia combinada adalimumab/metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4 % y 33,5 % respectivamente, $p < 0,001$) y con la monoterapia con adalimumab (50,7 %, $p < 0,002$ y 44,5 %, $p < 0,001$ respectivamente).

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

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación del estado de salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo este uno de los objetivos fundamentales en la semana 52 en el ensayo de la artritis reumatoide III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de adalimumab mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel basal hasta el mes 6 comparado con el placebo, y en el ensayo de la artritis reumatoide III se observó lo mismo en 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 la artritis reumatoide I, III, IV).

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

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Se ha evaluado la seguridad y eficacia del 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 del 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 que no habían recibido tratamiento previo como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron con dosis estables de FAME 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, mediana y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 11.

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

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

Los pacientes que demostraron respuesta ACR pediátrico 30 en la semana 16 fueron candidatos para ser aleatorizados en una fase doble ciego, y recibir durante 32 semanas adicionales o hasta el recrudescimiento de la enfermedad 24 mg/m² de adalimumab hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios de recrudescimiento se definieron como un empeoramiento ≥ 30 % desde el nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios ACR pediátricos básicos, ≥ 2 articulaciones activas y mejoría de >30 % en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o en el recrudescimiento de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser enrolados en la fase de extensión abierta.

Tabla 12: Respuestas 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) |
| Recrudescimientos 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 |
| Mediana del tiempo hasta el recrudescimiento 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 que respondieron en 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 metotrexato en comparación con adalimumab solo. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de Cyltezo en combinación con metotrexato y para uso en monoterapia en pacientes para los que el uso de metotrexato no es apropiado (ver sección 4.2).

pJIA II

Se ha evaluado la seguridad y eficacia del adalimumab en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2- <4 años o con 4 años y peso inferior a 15 kg) con AIJ poliarticular activa moderada o grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de superficie corporal (SC) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única mediante inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con metotrexato 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 30 pediátrico) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrica se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis asociada a entesitis

Se ha evaluado la seguridad y eficacia del adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis moderada asociada a entesitis. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 24 mg/m² de superficie corporal (SC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un

periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m² de SC 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 desde el inicio hasta 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 o sensibilidad), que se alcanzó con una media de -62,6 % (mediana del cambio porcentual de -88,9 %) en pacientes del grupo del adalimumab comparado con el -11,6 % (mediana del cambio porcentual -50,0 %) en pacientes del grupo del placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la semana 156 para los 26 de 31 (84 %) pacientes del grupo del adalimumab que permanecían 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 50 pediátrica y la respuesta ACR 70 pediátrica.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Se evaluó el tratamiento con 40 mg de adalimumab en semanas alternas mediante dos ensayos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la puntuación media basal de actividad 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 ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los pacientes (n = 215; 54,7 %) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis, o evaluaciones en la espondilitis anquilosante) en las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente terapia de rescate abierta con 40 mg de adalimumab subcutáneo administrado en semanas alternas y, posteriormente se consideraron sin respuesta en los análisis estadísticos doble ciego.

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

Tabla 13: Respuesta de eficacia en el ensayo I de la 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 la espondilitis anquilosante.

^b Índice de Bath para la actividad de la espondilitis anquilosante.

Los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una mejoría significativamente mayor en la semana 12, la cual se mantiene hasta la semana 24 tanto en el SF-36 como en el cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL).

Se observaron tendencias similares (no todas estadísticamente significativas) en un ensayo de la 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 del 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 40 mg de adalimumab en semanas alternas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de doce semanas de duración en 185 pacientes con EspA ax-nr activa (la puntuación media basal de actividad 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 los tratados con placebo) que presentaron respuesta insuficiente o intolerancia a ≥ 1 AINE, o contraindicación para AINE.

Al inicio del ensayo treinta y tres (18 %) de los 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 40 mg de adalimumab en semanas alternas por vía subcutánea durante un periodo adicional de 144 semanas. Los resultados de la semana 12 mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa en pacientes tratados con adalimumab comparado con

placebo (Tabla 14).

Tabla 14: Respuesta de eficacia en el ensayo de la EspA ax-nr controlado con placebo

| Respuesta doble ciego en la semana 12 | Placebo N = 94 | Adalimumab N = 91 |
|--|---------------------------|------------------------------|
| ASAS ^a 40 | 15 % | 36 %*** |
| ASAS 20 | 31 % | 52 %** |
| ASAS 5/6 | 6 % | 31 %*** |
| ASAS remisión parcial | 5 % | 16 %*** |
| BASDAI ^b 50 | 15 % | 35 %*** |
| ASDAS ^{c,d,e} | -0,3 | -1,0*** |
| ASDAS enfermedad inactiva | 4 % | 24 %*** |
| hs-CRP ^{d,f,g} | -0,3 | -4,7*** |
| SPARCC ^h RM de las articulaciones sacroilíacas ^{d,i} | -0,6 | -3,2** |
| SPARCC RM espinal ^{d,j} | -0,2 | -1,8** |

^a Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis.

^b Índice de Bath de actividad de la espondilitis anquilosante.

^c Puntuación de la actividad de la 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 la 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 RM, 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. El adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel basal hasta la semana 12 comparado con placebo. Se mantuvieron las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y la función física durante la fase de extensión abierta hasta la semana 156.

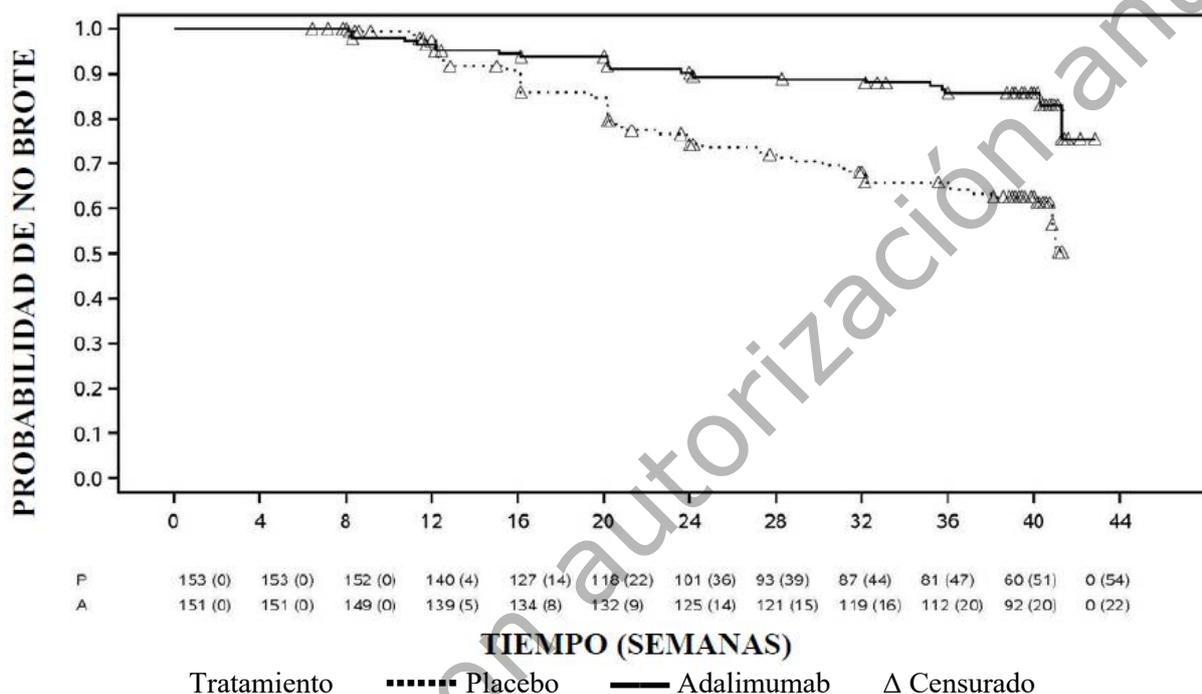
Ensayo EspA ax-nr II

673 pacientes con EspA ax-nr activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad [BASDAI] fue de 7,0) que tuvieron respuesta inadecuada a ≥ 2 AINEs, o intolerancia o contraindicación a AINEs participaron en la fase 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 de recaída en el Ensayo EspA ax-nr II



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

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

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

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

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

^a Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis

^b Base definida como punto de partida de la fase abierta cuando los pacientes presentan enfermedad activa.

^c Puntuación de actividad de enfermedad de Espondilitis Anquilosante

^d Brote parcial definida como ASDAS \geq 1,3 pero $<$ 2,1 en 2 visitas consecutivas.

***, ** Estadísticamente significativa $p < 0,001$ y $< 0,01$, respectivamente, en todas las comparaciones entre el adalimumab y placebo.

Artritis psoriásica

El adalimumab, 40 mg administrados en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada o grave en dos ensayos controlados con placebo (ensayos de la artritis psoriásica I y II). El ensayo de la 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 estos el 50 % estaban tomando metotrexato. El ensayo de la artritis psoriásica II, de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Una vez finalizados ambos estudios, 383 pacientes se incluyeron en un ensayo de extensión abierto, en el que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

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

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

| Respuesta | Ensayo de la artritis psoriásica I | | Ensayo de la 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 la 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 de la 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 yotal de Sharp modificado, que incluía las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no 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, determinada por un cambio del índice total de Sharp modificado respecto a la situación basal (media \pm DT) de $0,8 \pm 2,5$ en el grupo de placebo (en la semana 24) frente a $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) en el grupo del 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 en comparación con el grupo del placebo. Esta mejoría en el rendimiento físico se evaluó con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF-36 (Short Form Health Survey). La mejora en el rendimiento físico continuó durante la fase abierta de extensión del ensayo hasta la semana 136.

Psoriasis

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

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

El ensayo clínico de la psoriasis II (CHAMPION) comparó la eficacia y seguridad del 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 del 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 en la semana 8 o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI inicial era 19,7 y la puntuación PGA inicial comprendía desde “media” (<1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de la psoriasis de 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 la psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la semana 16 (ver Tablas 17 y 18).

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

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

^a Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como tasa ajustada por centro.

^b p < 0,001, adalimumab vs. Placebo.

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

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

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

^b p < 0,001 adalimumab vs. metotrexato.

^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo.

^d p < 0,05 adalimumab vs. metotrexato.

En el ensayo de la psoriasis I, el 28 % de pacientes con respuesta PASI 75 aleatorizados de nuevo 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 respecto 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 nueva aleatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

Un total de 233 pacientes con respuesta PASI 75 en las semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el estudio de la 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 fueron del 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 sin respuesta, 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) fueron del 69,6 % y 55,7 %, respectivamente.

Un total de 347 pacientes con respuesta estables participaron en una evaluación de retirada y nuevo tratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con una mediana del tiempo 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 nuevo tratamiento tuvieron una respuesta PGA “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de nuevo tratamiento, 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 nuevo tratamiento 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 la psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad del adalimumab *versus* placebo en 72 pacientes con psoriasis crónica en placas moderada o grave y psoriasis de mano o pie. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la semana 16, una proporción mayor, de forma estadísticamente significativa, de pacientes que recibieron adalimumab, obtuvieron una PGA “sin lesiones” a “casi sin lesiones” para manos o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el ensayo de la psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad del adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal moderada o grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguidos 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 con adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el índice de gravedad de la psoriasis ungueal modificado (mNAPSI), la evaluación global del médico de la psoriasis ungueal (PGA-F) y el índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI) (ver Tabla 19). El adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (SC \geq 10 % [60 % de los pacientes] y SC <10 % y \geq 5 % [40 % de los pacientes]).

Tabla 19: Ensayo Ps IV, resultados de eficacia en 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 \geq 2 grados de mejoría (%) | 2,9 | 29,7 ^a | 6,9 | 48,9 ^a | 61,3 |
| Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%) | -7,8 | -44,2 ^a | -11,5 | -56,2 ^a | -72,2 |

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

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

Psoriasis pediátrica en placas

La eficacia del 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 PGA \geq 4 o una SC >20 % o >10 % con lesiones muy gruesas o con una respuesta

PASI ≥ 20 o ≥ 10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con terapia tópica, helioterapia o fototerapia.

Se administró a los pacientes 0,8 mg/kg de adalimumab (hasta 40 mg) o 0,4 mg/kg de adalimumab (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 0,8 mg/kg de adalimumab con respuesta de eficacia positiva (por ejemplo PASI 75) fue mayor que el de pacientes aleatorizados al tratamiento con 0,4 mg/kg en semanas alternas o aquellos con MTX.

Tabla 20: Resultados de eficacia en la 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, 0,8 mg/kg de adalimumab versus MTX.

^c P = 0,083, 0,8 mg/kg de adalimumab versus MTX.

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA 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 del 78,9 % (15 de 19 pacientes) y PGA sin lesiones o mínimas lesiones del 52,6 % (10 de 19 pacientes).

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

Hidradenitis supurativa

Se ha evaluado la seguridad y eficacia del adalimumab en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) moderada o 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 aleatorizados de nuevo en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (40 mg de adalimumab semanales, 40 mg de adalimumab 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 40 mg de adalimumab semanales en el periodo B.

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

semana 35). Los pacientes aleatorizados al grupo del placebo en el periodo A fueron asignados para recibir placebo en el periodo B.

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

Respuesta clínica

Se evaluó la reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes utilizando la respuesta clínica de la 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 en el 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 la HiSCR en la semana 12. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el Estudio HS-II experimentó una disminución clínicamente relevante del dolor cutáneo asociado a HS (ver Tabla 21), en la semana 12. El riesgo de recrudescimiento de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

Tabla 21: Resultados de eficacia a la semana 12, estudios HS-I y II

| | Estudio HS I | | Estudio HS II | |
|--|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| | Placebo | Adalimumab 40 mg semanales | Placebo | Adalimumab 40 mg semanales |
| Respuesta clínica de la hidradenitis supurativa (HiSCR) ^a | N = 154 40 (26,0 %) | N = 153 64 (41,8 %)* | N = 163 45 (27,6 %) | N = 163 96 (58,9 %)** |
| ≥30 % reducción del 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 40 mg de adalimumab semanales redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes. En las 12 primeras semanas de tratamiento en los estudios HS-I y HS-II, de manera aproximada, dos veces la proporción de pacientes en el grupo de placebo comparado con aquellos en el grupo del 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 la 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 40 mg de adalimumab semanales, la tasa HiSCR en la semana 36 fue superior entre aquellos pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se retiró el tratamiento (ver Tabla 22).

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

| | Placebo (retirada del 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 40 mg de adalimumab semanales después de 12 semanas de tratamiento.

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

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

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

Hidradenitis supurativa en adolescentes

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia del 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 del adalimumab en pacientes adultos y pediátricos a dosis similares o más frecuentes (ver sección 5.2).

Enfermedad de Crohn

Se ha evaluado la seguridad y eficacia del adalimumab en más de 1.500 pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave (índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo. Se permitieron tratamientos concomitantes con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides 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 la enfermedad de Crohn I (CLASSIC I) y ensayo de la enfermedad de Crohn II (GAIN). En el ensayo de la 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 la enfermedad de Crohn II, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes al 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 sin respuesta primaria fueron excluidos de los ensayos y por tanto no fueron evaluados.

En el ensayo de la enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de la 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 de 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 la enfermedad de Crohn I y II se presentan en la Tabla 23.

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

| | Ensayo de la enfermedad de Crohn I: pacientes sin tratamiento previo con infliximab | | | Ensayo de la 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 son comparaciones apareadas de proporciones para adalimumab *versus* placebo.

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

* p < 0,001 para comparaciones apareadas de proporciones para adalimumab *versus* placebo.

** p < 0,02 para comparaciones apareadas de proporciones para adalimumab *versus* placebo.

^a De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio.

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 la enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los ensayos II y III de la 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 la 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 80/40 mg y 160/80 mg de adalimumab 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 la enfermedad de Crohn III.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Se valoró el 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 \geq 40 kg) en 192 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 y 17 años (inclusive), con enfermedad de Crohn moderada o grave definida como una puntuación en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) >30. Los sujetos no tenían que haber respondido a la terapia convencional (incluyendo un corticoesteroide o un inmunomodulador) para EC. Además previamente los sujetos podían haber perdido respuesta o sido intolerantes al 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 \geq 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 baja o a dosis estándar que se muestran en la Tabla 25.

Tabla 25: Régimen de mantenimiento

| Peso del paciente | Dosis baja | Dosis estándar |
|--------------------------|------------------------|------------------------|
| <40 kg | 10 mg semanas alternas | 20 mg semanas alternas |
| \geq 40 kg | 20 mg semanas alternas | 40 mg semanas alternas |

Resultados de eficacia

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

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

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

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

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

Tabla 27: Estudio de la EC pediátrica. Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas

| | Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas N = 33 | Dosis baja 20/10 mg semanas alternas N = 38 | Valor P¹ |
|--|--|--|----------------------------|
| Interrupción de corticoesteroides | | | |
| Semana 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Semana 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| Interrupción de inmunomoduladores² | | | |
| Semana 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| Remisión de fistulas³ | | | |
| 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 baja.

² El tratamiento con inmunosupresores solo se puede interrumpir en la semana 26 o después de ella 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 posbasales.

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 altura.

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).

100 pacientes (n = 100) del estudio de la 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

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de múltiples dosis de adalimumab en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada o 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 antagonistas del 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 grupos de adalimumab recibieron 40 mg cada dos

semanas. Se evaluó la remisión clínica (definida como puntuación Mayo ≤ 2 sin 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 pacientes. 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 de la población total del estudio UC-II se muestran en la Tabla 28.

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

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

La remisión clínica es una puntuación Mayo ≤ 2 sin ninguna subpuntuación >1 .

La respuesta clínica es una reducción de la 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.

* $p < 0,05$ para la comparación apareada de proporciones para adalimumab *versus* placebo.

** $p < 0,001$ para la comparación apareada de proporciones para adalimumab *versus* placebo.

^a En aquellos que recibían corticoesteroides en la situación 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 durante ≥ 90 días en la semana 52.

Aproximadamente en el 40 % de los pacientes del estudio UC-II no habían respondido a tratamientos previos anti-TNF con infliximab. La eficacia del adalimumab se redujo en estos pacientes en comparación con los pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF. Entre los pacientes que no habían respondido a 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 UC-I y UC-II tenían la opción de formar parte de 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 grupo de tratamiento con adalimumab comparado con los pacientes del grupo del placebo. El número de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo de tratamiento con adalimumab fue de 0,18 por año-paciente *versus* 0,26 por año-paciente en el grupo del placebo y las cifras correspondientes para las hospitalizaciones relacionadas con la UC fue de 0,12 por año-paciente *versus* 0,22 por año-paciente.

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 ha evaluado la seguridad y eficacia del 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 seguidos 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 seguida de una pauta de reducción obligatoria, con una interrupción completa de los 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 interrupción completa de los corticoesteroides en la semana 19.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue “tiempo hasta el fracaso terapéutico”. Se definió el fracaso terapéutico mediante un resultado de varios componentes basado en lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas o retinianas, grado de celularidad en la cámara anterior (CA), grado de turbidez vítrea (TV) y mejor agudeza visual corregida (MAVC).

Respuesta clínica

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

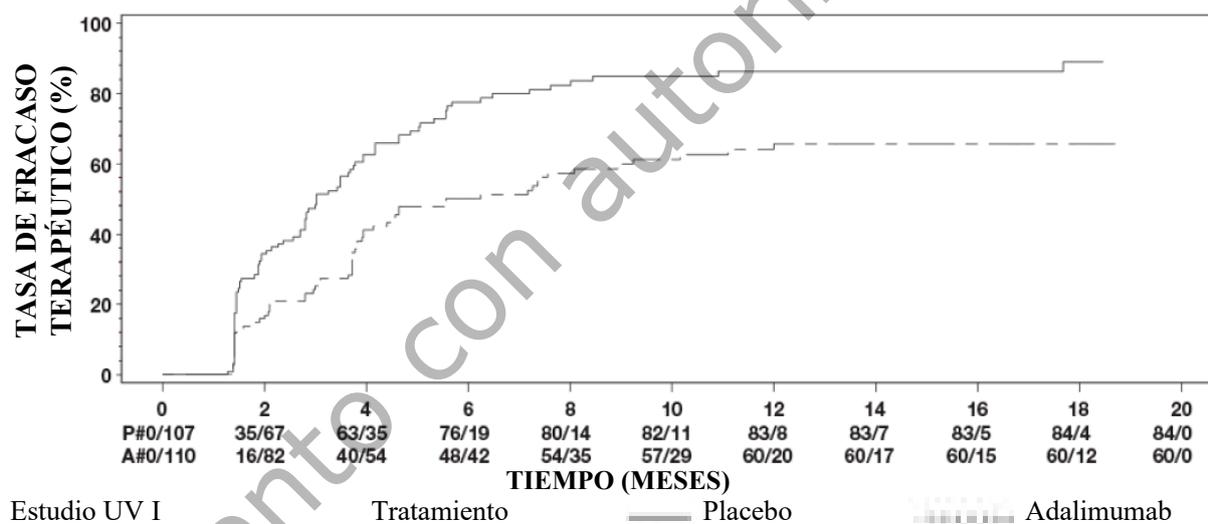
Tabla 29: Tiempo hasta el fracaso terapéutico en los estudios UV I y UV II

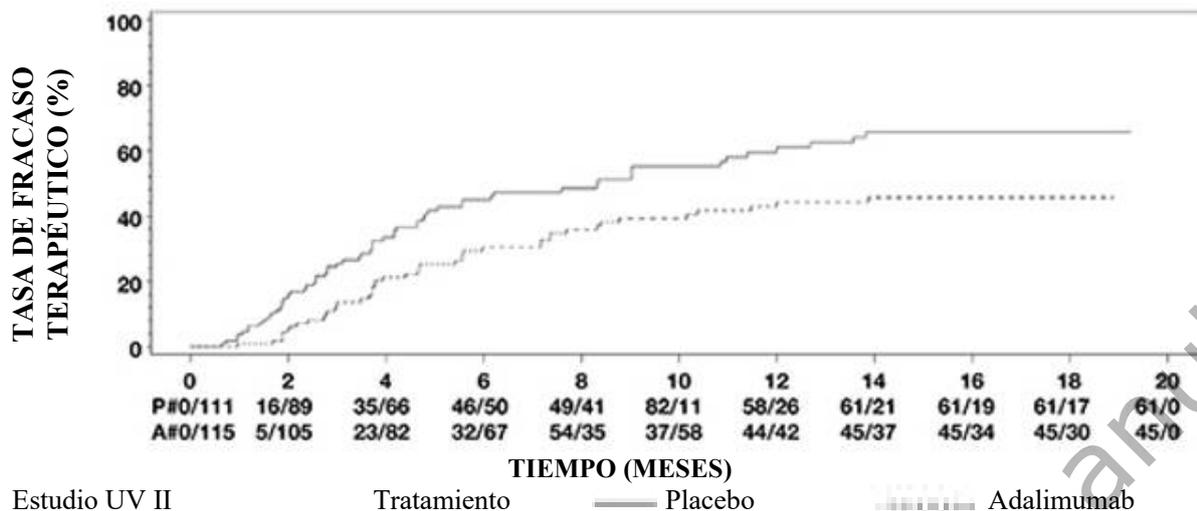
| Análisis | N | Fracaso N (%) | Mediana del tiempo hasta el fracaso (meses) | HR ^a | IC 95 % para HR ^a | Valor P ^b |
|---|-----|---------------|---|-----------------|------------------------------|----------------------|
| Tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 o después de ella en el 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 el fracaso terapéutico en la semana 2 o después de ella 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 fracaso terapéutico en la semana 6 o después de ella (estudio UV I), o el la semana 2 o después de ella (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fracaso terapéutico fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

- ^a HR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.
- ^b Valor p bilateral del test log rank.
- ^c NE = no estimable. Menos de la mitad de los sujetos en riesgo tuvieron un evento.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier resumiendo el tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 (estudio UV I) o en la semana 2 (estudio UV II) o después de ellas





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 fracaso terapéutico en favor del adalimumab versus placebo. En el estudio UV II, solo se observaron diferencias estadísticamente significativas para la agudeza visual, pero los demás componentes fueron numéricamente favorables al adalimumab.

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

Calidad de vida

Se midieron los resultados notificados por los pacientes respecto a la funcionalidad relacionada con la visión usando el cuestionario NEI VFQ-25. El adalimumab fue numéricamente favorable para la mayoría de las subpuntuaciones 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 al adalimumab para visión de color en el estudio UV I ni para visión de color, visión periférica y visión cercana en el estudio UV II.

Uveítis pediátrica

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

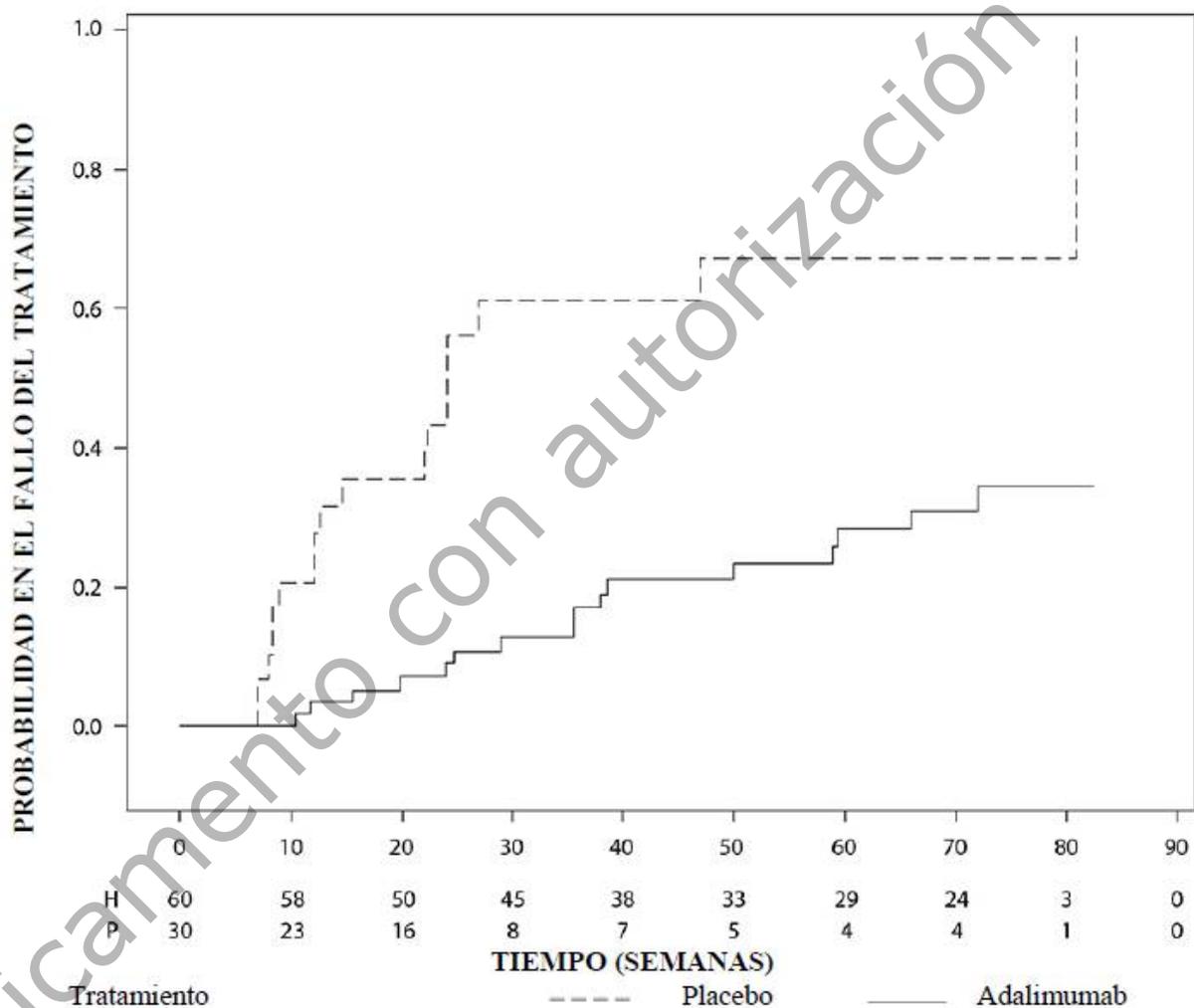
La variable principal fue “el tiempo hasta fallo del tratamiento”. Los criterios determinantes del fallo fueron un empeoramiento o una no mejora mantenida de la inflamación ocular; una mejora parcial con desarrollo de comorbilidades oculares mantenidas; o un empeoramiento de las comorbilidades,

impidiendo el uso de medicamentos concomitantes y una suspensión del tratamiento por un largo periodo de tiempo.

Respuesta clínica

Adalimumab retrasó de forma significativa el tiempo hasta fallo del tratamiento, en comparación con el placebo (Ver Figura 3, $P < 0,0001$ del log rank test). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo (HR = 0,25 [IC 95 %: 0,12 - 0,49]).

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



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

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La absorción y distribución del adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas unos 5 días después de la administración. La media de biodisponibilidad absoluta del adalimumab fue del 64 %, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue de 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 a pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones mínimas en estado estacionario fue de 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 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 (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), que tenían entre 4 y 17 años, la media de la concentración plasmática mínima de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la semana 20 a la 48) fue de 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y de 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a 4 años o con 4 años y un peso inferior a 15 kg dosificados con 24 mg/m² de adalimumab, la media de las concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab en estado estacionario fue de 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y de 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas a pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, la media de las concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la semana 24) fue de 8,8 ± 6,6 µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y de 11,8 ± 4,3 µg/ml con metotrexato concomitante.

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

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

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

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

La exposición al adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basados en la farmacocinética de indicaciones cruzadas 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 de 40 mg en semanas alternas. Debido a que la exposición al 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 para adultos de 40 mg semanales.

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 5,5 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Se observaron medias de los niveles mínimos en estado estacionario de aproximadamente 7 microgramos/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

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

Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media (\pm DT) de las concentraciones mínimas de adalimumab en la semana 52 fue de $9,5 \pm 5,6$ µg/ml para el grupo de la dosis estándar y de $3,5 \pm 2,2$ µg/ml para el grupo de dosis baja. Se mantuvo la media de las concentraciones mínimas 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 DT) de las concentraciones plasmáticas de adalimumab en la semana 52 fue de $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg semanalmente) y de $6,7 \pm 3,5$ (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 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Se observaron medias de los niveles mínimos en estado estacionario de 8 microgramos/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

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

La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo utilizando el modelo farmacocinético de población y la simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis asociada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de

una dosis de carga en niños menores de 6 años. Las exposiciones precedidas 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 semanales (incluyendo pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescente, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con EC).

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

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

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 aparente de aproximadamente 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % IC 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Eliminación

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

Insuficiencia renal o hepática

El 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 embriofetal/perinatal en macacos de Java con dosis de 0,30 y 100 mg/kg (9-17 macacos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fetales debidos al adalimumab. No se llevaron a cabo ni estudios de carcinogénesis ni de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad posnatal con adalimumab debido a la falta de modelos apropiados para estudiar un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF de roedores y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial
Trehalosa dihidrato
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

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

La jeringa precargada/pluma precargada de Cyltezo se puede almacenar a una temperatura máxima de 25 °C durante un periodo de hasta 14 días. La jeringa precargada/pluma precargada se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 14 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cyltezo 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cyltezo 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio de tipo I) con un tapón-émbolo (goma de butilo) y una aguja con tapa (parte exterior hecha de material plástico y parte interior hecha de elastómero que contiene látex).

Envases de:

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Cyltezo 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Cyltezo 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para pacientes que contiene una jeringa precargada. La jeringa que hay dentro de la pluma es de vidrio de tipo I y contiene un tapón-émbolo (goma de butilo) y una aguja con tapa (parte exterior hecha de material plástico y parte interior hecha de elastómero que contiene látex).

Envases de:

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cyltezo 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/17/1240/001
EU/1/17/1240/002
EU/1/17/1240/003
EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1240/005
EU/1/17/1240/006
EU/1/17/1240/007
EU/1/17/1240/008

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

Fecha de la primera autorización: 10 noviembre 2017

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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
Estados Unidos

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de Cyltezo en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El TAC debe asegurarse de que en cada Estado miembro en el que se comercialice Cyltezo, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban Cyltezo tengan o se les haya facilitado el siguiente paquete informativo:

- Material informativo para médicos
- Información para el paciente

El material informativo para médicos debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía para profesionales sanitarios
- Tarjeta de información para el paciente

La Guía para profesionales sanitarios contendrá los siguientes elementos clave:

- Información relevante sobre los asuntos de seguridad de infecciones graves, sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas; insuficiencia cardíaca congestiva; trastornos desmielinizantes; neoplasias malignas a abordar con las medidas adicionales de minimización de riesgos (p. ej., gravedad, intensidad, frecuencia, tiempo hasta la aparición, reversibilidad del AA según proceda).

La tarjeta de información para el paciente contendrá los siguientes mensajes clave:

- Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento que el paciente esté usando Cyltezo, incluidas las situaciones de emergencia.
- Que el tratamiento con Cyltezo puede aumentar los posibles riesgos de infecciones graves, sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas; insuficiencia cardíaca congestiva; trastornos desmielinizantes; neoplasias malignas.
- Los signos o síntomas de la preocupación de seguridad y cuándo consultar con un profesional sanitario
- Los datos de contacto del prescriptor

El paquete de información al paciente debe contener:

Prospecto

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyltezo 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: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, trehalosa dihidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. El protector de aguja de la jeringa contiene goma natural (látex). 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(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

Para un solo uso

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Mantener la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Mantener las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas 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**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1240/001 1 jeringa precargada
EU/1/17/1240/002 2 jeringas precargadas
EU/1/17/1240/003 4 jeringas precargadas
EU/1/17/1240/004 6 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

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

Cyltezo

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:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyltezo 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5 OTROS

Para las instrucciones de almacenamiento, 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(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cyltezo 40 mg inyectable
adalimumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyltezo 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: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, trehalosa dihidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. El protector de aguja de la jeringa contiene goma natural (látex). 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(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

Para un solo uso

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Mantener la pluma en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas 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**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1240/005 1 pluma precargada
EU/1/17/1240/006 2 plumas precargadas
EU/1/17/1240/007 4 plumas precargadas
EU/1/17/1240/008 6 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

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

Cyltezo

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:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyltezo 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5 OTROS

Para las instrucciones de almacenamiento, consultar el prospecto
Para un solo uso

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

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Cyltezo 40 mg inyectable
adalimumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: Información para el paciente

Cyltezo 40 mg solución inyectable en jeringa precargada Adalimumab

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Cyltezo y para qué se utiliza

Cyltezo contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (de defensa) de su organismo.

Cyltezo está indicado para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias descritas a continuación:

- Artritis reumatoide,
- Artritis idiopática juvenil poliarticular,
- Artritis asociada a entesitis,
- Espondilitis anquilosante,
- Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- Artritis psoriásica,
- Psoriasis,
- Hidradenitis supurativa,
- Enfermedad de Crohn,
- Colitis ulcerosa y
- Uveítis no infecciosa.

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

La diana del adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias enumeradas más arriba. Al fijarse al TNF α , Cyltezo reduce el proceso de inflamación en estas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Cyltezo se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada o grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como el metotrexato. Si estos medicamentos no actúan suficientemente bien, se le administrará Cyltezo para tratar su artritis reumatoide.

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

Cyltezo puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son enfermedades inflamatorias de las articulaciones que suelen aparecer por primera vez en la infancia.

Cyltezo se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños y adolescentes de 6 a 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato. Si esos medicamentos no actúan suficientemente bien, los pacientes recibirán Cyltezo para tratar su artritis idiopática poliarticular o artritis asociada a entesitis.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

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

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

Artritis psoriásica

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

Cyltezo se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Cyltezo puede reducir el daño articular que produce la enfermedad en el cartílago y en el hueso y mejorar el rendimiento físico.

Psoriasis en placas en adultos y niños

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar a 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.

Cyltezo se utiliza para tratar la psoriasis en placas moderada o grave en adultos. Cyltezo también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para la 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 de las mamas, las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Cyltezo se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Cyltezo 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 esos medicamentos no actúan suficientemente bien, recibirá Cyltezo.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

El adalimumab se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de 6 a 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no actúan suficientemente bien, recibirá Cyltezo para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

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

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Cyltezo actúa reduciendo esta inflamación.

Cyltezo se utiliza 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.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cyltezo

No use Cyltezo

- Si es alérgico al adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis (ver “Advertencias y precauciones”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo fiebre, heridas, cansancio, problemas

dentales, es importante que informe a su médico.

- Si padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Cyltezo.

Reacción alérgica

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

Infección

- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo, una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Cyltezo. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Cyltezo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias, otras infecciones oportunistas (infecciones poco comunes asociadas con un sistema inmunitario debilitado) y sepsis (infección de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Cyltezo.

Tuberculosis

- 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 Cyltezo. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo sus antecedentes médicos y pruebas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas deben anotarse en su tarjeta de información para el paciente. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un enfermo de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/infecciones recurrentes

- Informe a su médico si reside o viaja por regiones en las que son endémicas infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis.
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

Virus de la hepatitis B

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido una infección activa por VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le

debe realizar un análisis para el VHB. Cyltezo puede reactivar la infección por VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación de la infección por VHB puede poner en peligro su vida.

Edad mayor de 65 años

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

Intervención quirúrgica o dental

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

Enfermedad desmielinizante

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

Vacuna

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

Insuficiencia cardíaca

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

Fiebre, cardenales, hemorragias o palidez

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

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 Cyltezo el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con los medicamentos azatioprina o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Cyltezo.
- Además se han observado casos de cáncer de piel no melanómico en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas áreas de piel dañada o si las marcas o áreas dañadas 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.

Síndrome similar al lupus

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

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Cyltezo.
- No administre Cyltezo a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No utilice la jeringa precargada de 40 mg si se recomiendan dosis diferentes de 40 mg.

Otros medicamentos y Cyltezo

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

Cyltezo se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (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 Cyltezo junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Cyltezo.
- 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.
- Cyltezo 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 Cyltezo durante el embarazo comparado con las madres

- con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Cyltezo.
- Cyltezo puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Cyltezo 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 Cyltezo 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 Cyltezo sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de tomar Cyltezo.

El protector de aguja de la jeringa contiene látex

La parte interior de la tapa (el protector de aguja) de la jeringa contiene goma natural (látex). Puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Cyltezo 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 Cyltezo

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

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 Cyltezo. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cyltezo puede administrarse solo.

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Cyltezo, 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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

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

Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

La dosis recomendada de Cyltezo 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 Cyltezo durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con psoriasis en placas

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

La dosis recomendada de Cyltezo 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 (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos), seguidos de una dosis de 80 mg (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 con un peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de Cyltezo es una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguidos de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después. Si esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

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

Adultos con enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere un efecto más rápido, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días

consecutivos), seguidos 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 esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos) seguidos 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 esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con colitis ulcerosa

La posología normal en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o con dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días seguidos) en la semana 0 y de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) en la semana 2 y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con uveítis no infecciosa

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

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

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

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

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

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

Forma y vía de administración

Cyltezo se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

En la sección 7 “Instrucciones de uso” se ofrecen instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Cyltezo.

Si usa más Cyltezo del que debe

Si accidentalmente se inyecta Cyltezo con más frecuencia de lo debido, debe explicárselo a su médico o farmacéutico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Cyltezo

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

La decisión de dejar de usar Cyltezo debe ser comentada 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 o moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses o más después de la última inyección de Cyltezo.

Busque asistencia médica urgente si nota cualquiera de los siguientes efectos:

- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:

- signos de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio;
- tos;
- hormigueo;
- entumecimiento;
- visión doble;
- debilidad en brazos o piernas;
- una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (de vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infecciones de oído;
- infecciones en la boca (incluyendo infección dental y calenturas labiales);
- infecciones del sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infecciones en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- somnolencia y dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de las raíces nerviosas (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (una hinchazón dura 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 la orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (una acumulación de líquido en el cuerpo que provoca que el tejido afectado se hinche);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en la sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico que llega al ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal;

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

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- insuficiencia hepática;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (observado como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados con adalimumab en los ensayos clínicos no tienen síntomas y solo 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 glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento del 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 glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a 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 Cyltezo

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 el envase después de “CAD:”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa precargada individual de Cyltezo a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un periodo máximo de 14 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 14 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa de la nevera y la fecha después de la cual debe desechar la jeringa.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cyltezo

El principio activo es adalimumab.

Los demás componentes son acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, trehalosa dihidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cyltezo 40 mg solución inyectable (inyectable) en jeringa precargada se suministra como una solución estéril de 0,8 ml, transparente o ligeramente opalescente, de 40 mg de adalimumab.

La jeringa precargada de Cyltezo es de vidrio. Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 jeringas precargadas para el uso del paciente y 2, 2, 4 o 6 toallitas empapadas en alcohol, respectivamente. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Cyltezo puede estar disponible en jeringa precargada y/o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización:

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

Medicamento con autorización anulada

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

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

7. Instrucciones de uso

- Las siguientes instrucciones explican cómo administrarse una inyección subcutánea de Cyltezo utilizando la jeringa precargada. Lea primero todas las instrucciones con atención y después sígalas paso a paso.
- Su médico, enfermero o farmacéutico le enseñarán la técnica para inyectarse usted mismo.
- **NO** intente inyectarse usted mismo hasta que no esté seguro de que comprende cómo preparar y administrar la inyección.
- Después de una formación adecuada, puede administrarse la inyección usted mismo o se la puede administrar otra persona, por ejemplo un familiar o un amigo.
- Utilice cada jeringa precargada solamente para una inyección.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

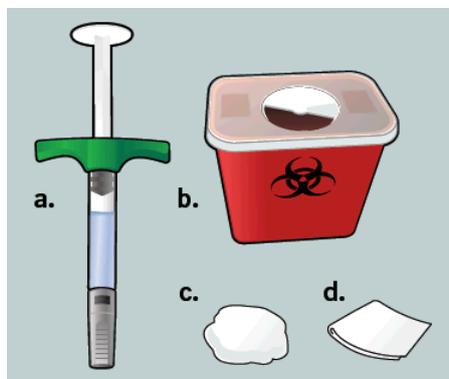
Cyltezo Jeringa Precargada.

La jeringa precargada de Cyltezo es una jeringa para un solo uso que administra una dosis prefijada del medicamento.



- **NO** quite el protector hasta justo antes de la inyección (paso 6).

1) Reúna el material



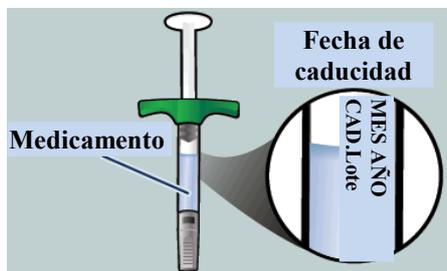
Reúna el material sobre una **superficie plana limpia**:

- Una jeringa precargada de Cyltezo, extraída de la nevera. **Espere 30 minutos** para que se caliente el medicamento. La inyección del medicamento frío puede producir molestias.
- Recipiente para objetos cortantes y punzantes (no incluido).

- c. Gasa o bola de algodón (no incluidas).
- d. Toallita impregnada en alcohol.

Si no tiene todo el material anteriormente indicado, póngase en contacto con su farmacéutico antes de continuar.

2) Examine la jeringa precargada



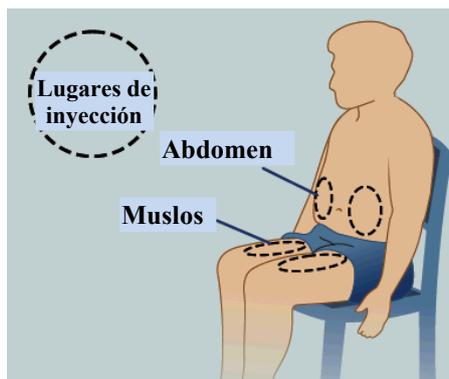
- Examine la jeringa precargada de Cyltezo, el medicamento y la fecha de caducidad.
- Es normal ver una burbuja de aire. No es necesario eliminar la burbuja de aire antes de la inyección.
- **NO** use la jeringa precargada si:
 - Ha vencido la fecha de caducidad indicada en la jeringa precargada o en la caja.
 - El medicamento está turbio o congelado, presenta un cambio de coloración o contiene partículas sólidas.
 - La jeringa precargada presenta grietas, parece dañada o gotea.
 - La jeringa precargada ya se ha usado.
 - Se ha dejado la jeringa precargada expuesta a la luz directa.

3) Lávese las manos



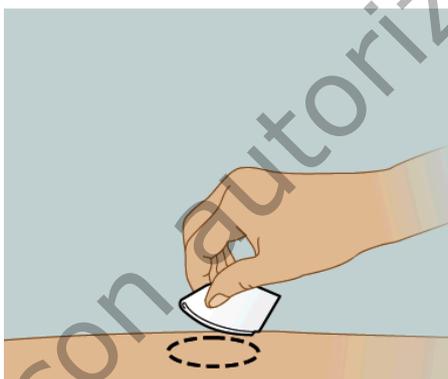
- Lávese las manos con agua y jabón y, a continuación, séqueselas completamente.

4) Elija el lugar de inyección



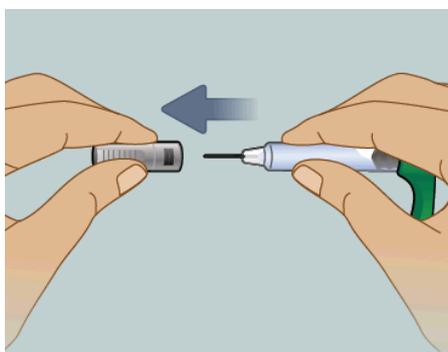
- Elija un área en la **cara superior de los muslos** o en el **abdomen** (a una distancia de al menos 5 centímetros del ombligo).
- Cada vez que se inyecte, elija un lugar diferente que esté a una distancia de al menos 2,5 centímetros de un lugar anterior.
- No elija áreas dolorosas o que presenten hematomas o cicatrices.
- No realice la inyección a través de la ropa.

5) Limpie el lugar de inyección



- Use una toallita impregnada en alcohol para limpiar el lugar de inyección elegido.
- No toque esta área de nuevo antes de la inyección.

6) Retire el protector



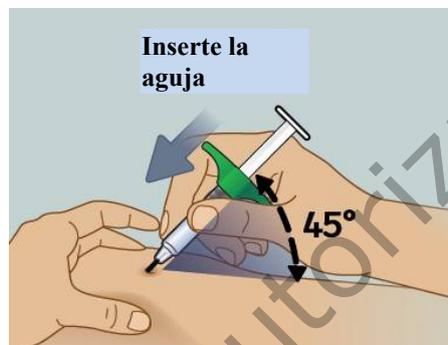
- Retire con cuidado el protector tirando de él en línea recta. No toque la aguja ni permita que la aguja entre en contacto con nada.
- Deseche el protector en el recipiente para objetos cortantes y punzantes.
- No intente volver a tapar la aguja con el protector.

7) Pellizque la piel



- Pellizque suavemente la piel alrededor del lugar de inyección limpio y mantenga la piel pellizcada. Realizará la inyección en esta área elevada de la piel.

8) Inserte la aguja



- Sujete la jeringa con un ángulo de unos 45 grados con respecto al lugar de inyección y, a continuación, inserte la aguja en la piel con un movimiento rápido y uniforme.

9) Inyecte el medicamento



- Utilizando el pulgar, presione lentamente el émbolo hacia abajo hasta que haya administrado todo el medicamento contenido en la jeringa. El émbolo debería llegar al fondo de la jeringa.

10) Extraiga la aguja de la piel



- Extraiga la aguja de la piel con el mismo ángulo con el que la insertó (45 grados).
- No toque la aguja.
- En caso necesario, presione con una gasa o una bola de algodón sobre el lugar de inyección para detener el sangrado.
- No frote el lugar de inyección.



11) Deseche la jeringa precargada



- Deseche la jeringa precargada de Cyltezo en el recipiente para objetos cortantes y punzantes.
- No reutilice una jeringa precargada usada.
- Mantenga siempre el recipiente para objetos cortantes y punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.
- **NO** tire (deseche) las jeringas precargadas en la basura doméstica.

Si algo sale mal con la inyección, no use otra jeringa precargada de Cyltezo. Llame a su profesional sanitario.

Prospecto: Información para el paciente

Cyltezo 40 mg solución inyectable en pluma precargada Adalimumab

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Cyltezo y para qué se utiliza

Cyltezo contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (de defensa) de su organismo.

Cyltezo está indicado para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias descritas a continuación:

- Artritis reumatoide,
- Artritis idiopática juvenil poliarticular,
- Artritis asociada a entesitis,
- Espondilitis anquilosante,
- Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- Artritis psoriásica,
- Psoriasis,
- Hidradenitis supurativa,
- Enfermedad de Crohn,
- Colitis ulcerosa y
- Uveítis no infecciosa.

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

La diana del adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias enumeradas más arriba. Al fijarse al TNF α , Cyltezo reduce el proceso de inflamación en estas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Cyltezo se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada o grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como el metotrexato. Si estos medicamentos no actúan suficientemente bien, se le administrará Cyltezo para tratar su artritis reumatoide.

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

Cyltezo puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son enfermedades inflamatorias de las articulaciones que suelen aparecer por primera vez en la infancia.

Cyltezo se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 2 a 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños y adolescentes de 6 a 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato. Si esos medicamentos no actúan suficientemente bien, los pacientes recibirán Cyltezo para tratar su artritis idiopática poliarticular o artritis asociada a entesitis.

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

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

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

Artritis psoriásica

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

Cyltezo se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Cyltezo puede reducir el daño articular que produce la enfermedad en el cartílago y en el hueso y mejorar el rendimiento físico.

Psoriasis en placas en adultos y niños

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar a 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.

Cyltezo se utiliza para tratar la psoriasis en placas moderada o grave en adultos. Cyltezo también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para la 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 de las mamas, las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Cyltezo se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Cyltezo 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 esos medicamentos no actúan suficientemente bien, recibirá Cyltezo.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

El adalimumab se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de 6 a 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no actúan suficientemente bien, recibirá Cyltezo para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

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

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Cyltezo actúa reduciendo esta inflamación.

Cyltezo se utiliza 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.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cyltezo

No use Cyltezo

- Si es alérgico al adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis (ver “Advertencias y precauciones”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo fiebre, heridas, cansancio, problemas

dentales, es importante que informe a su médico.

- Si padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Cyltezo.

Reacción alérgica

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

Infección

- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo, una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Cyltezo. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Cyltezo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias, otras infecciones oportunistas (infecciones poco comunes asociadas con un sistema inmunitario debilitado) y sepsis (infección de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Cyltezo.

Tuberculosis

- 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 Cyltezo. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo sus antecedentes médicos y pruebas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas deben anotarse en su tarjeta de información para el paciente. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un enfermo de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/infecciones recurrentes

- Informe a su médico si reside o viaja por regiones en las que son endémicas infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis.
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

Virus de la hepatitis B

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido una infección activa por VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le

debe realizar un análisis para el VHB. Cyltezo puede reactivar la infección por VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación de la infección por VHB puede poner en peligro su vida.

Edad mayor de 65 años

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

Intervención quirúrgica o dental

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

Enfermedad desmielinizante

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

Vacuna

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

Insuficiencia cardíaca

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

Fiebre, cardenales, hemorragias o palidez

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

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 Cyltezo el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con los medicamentos azatioprina o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Cyltezo.
- Además se han observado casos de cáncer de piel no melanómico en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas áreas de piel dañada o si las marcas o áreas dañadas 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.

Síndrome similar al lupus

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

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Cyltezo.
- No administre Cyltezo a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No utilice la pluma precargada de 40 mg si se recomiendan dosis diferentes de 40 mg.

Otros medicamentos y Cyltezo

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

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

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

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Cyltezo.
- 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.
- Cyltezo 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 Cyltezo durante el embarazo comparado con las madres

- con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Cyltezo.
- Cyltezo puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Cyltezo 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 Cyltezo 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 Cyltezo sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de tomar Cyltezo.

El protector de aguja de la jeringa contiene látex

La parte interior de la tapa (el protector de aguja) de la jeringa contiene goma natural (látex). Puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Cyltezo 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 Cyltezo

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

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 Cyltezo. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Cyltezo puede administrarse solo.

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Cyltezo, 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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

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

Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

La dosis recomendada de Cyltezo 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 Cyltezo durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con psoriasis en placas

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

La dosis recomendada de Cyltezo 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 (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos), seguidos de una dosis de 80 mg (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 con un peso de 30 kg o más

La dosis recomendada de Cyltezo es una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguidos de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después. Si esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

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

Adultos con enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere un efecto más rápido, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días

consecutivos), seguidos 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 esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos) seguidos 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 esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con colitis ulcerosa

La posología normal en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o con dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días seguidos) en la semana 0 y de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) en la semana 2 y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no actúa suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Adultos con uveítis no infecciosa

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

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

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

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

Cyltezo solo está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible utilizar Cyltezo en niños que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan dicha opción.

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

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

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

Forma y vía de administración

Cyltezo se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

En la sección 7 “Instrucciones de uso” se ofrecen instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Cyltezo.

Si usa más Cyltezo del que debe

Si accidentalmente se inyecta Cyltezo con más frecuencia de lo debido, debe explicárselo a su médico o farmacéutico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Cyltezo

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

La decisión de dejar de usar Cyltezo debe ser comentada 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 o moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses o más después de la última inyección de Cyltezo.

Obtenga asistencia médica urgente si nota cualquiera de los siguientes efectos:

- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:

- signos de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio;
- tos;
- hormigueo;
- entumecimiento;
- visión doble;
- debilidad en brazos o piernas;
- una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (de vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infecciones de oído;
- infecciones en la boca (incluyendo infección dental y calenturas labiales);
- infecciones del sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infecciones en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- somnolencia y dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de las raíces nerviosas (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (una hinchazón dura 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 la orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (una acumulación de líquido en el cuerpo que provoca que el tejido afectado se hinche);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en la sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico que llega al ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal;

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

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- insuficiencia hepática;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (observado como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados con adalimumab en los ensayos clínicos no tienen síntomas y solo 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 glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento del 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 glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a 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 Cyltezo

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 el envase después de “CAD:”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una pluma precargada individual de Cyltezo a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un periodo máximo de 14 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 14 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma de la nevera, y la fecha después de la cual debe desechar la jeringa.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cyltezo

El principio activo es adalimumab.

Los demás componentes son acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, trehalosa dihidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cyltezo 40 mg solución inyectable (inyectable) en pluma precargada se suministra como una solución estéril de 0,8 ml, transparente o ligeramente opalescente, de 40 mg de adalimumab.

La pluma precargada de Cyltezo es una pluma de color blanco y verde con un protector de color gris para un solo uso que contiene una jeringa de vidrio con Cyltezo. En cada lado de la pluma hay una ventana a través de la cual se puede ver la solución de Cyltezo dentro de la jeringa.

La pluma precargada de Cyltezo está disponible en envases que contienen 1, 2, 4 y 6 plumas precargadas. El envase con 1 pluma precargada contiene 2 toallitas impregnadas en alcohol (1 de reserva). En los envases de 2, 4 y 6 plumas precargadas, cada pluma precargada viene con 1 toallita impregnada en alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Cyltezo puede estar disponible en jeringa precargada y/o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización:

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

Medicamento con autorización anulada

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

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

Medicamento con autorización anulada

7. Instrucciones de uso

- Las siguientes instrucciones explican cómo administrarse una inyección subcutánea de Cyltezo utilizando la pluma precargada. Lea primero todas las instrucciones con atención y después sígalas paso a paso.
- Su médico, enfermero o farmacéutico le enseñarán la técnica para inyectarse usted mismo.
- **NO** intente inyectarse usted mismo hasta que no esté seguro de que comprende cómo preparar y administrar la inyección.
- Después de una formación adecuada, puede administrarse la inyección usted mismo o se la puede administrar otra persona, por ejemplo un familiar o un amigo.
- Utilice cada pluma precargada solamente para una inyección.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Cyltezo pluma precargada.

La pluma de Cyltezo es una pluma precargada para un solo uso que administra una dosis prefijada del medicamento.



- **NO** quite el protector hasta justo antes de la inyección (paso 6).

1) Reúna el material



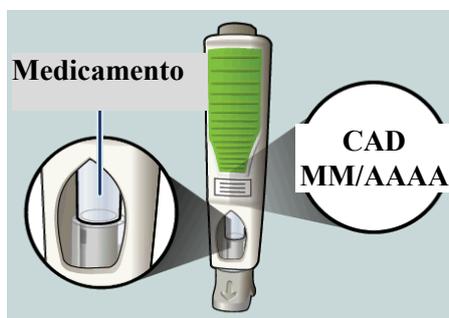
Reúna el material sobre una **superficie plana limpia**:

- Una pluma precargada de Cyltezo, extraída de la nevera. **Espere 30 minutos** para que se caliente el medicamento. La inyección del medicamento frío puede producir molestias.
- Recipiente para objetos cortantes y punzantes (no incluido).
- Gasa o bola de algodón (no incluidas).

- d. Toallita impregnada en alcohol.

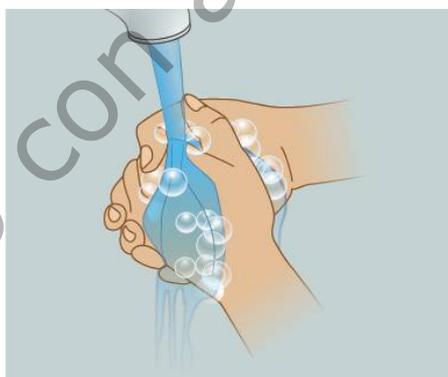
Si no tiene todo el material anteriormente indicado, póngase en contacto con su farmacéutico antes de continuar.

2) Examine la pluma



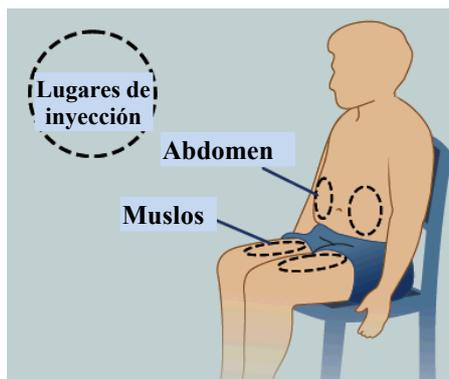
- Examine la pluma de Cyltezo, el medicamento y la fecha de caducidad.
- Es normal ver una o más burbujas en el medicamento.
- **NO** use la pluma de Cyltezo si:
 - Ha vencido la fecha de caducidad indicada en la pluma o en la caja.
 - El medicamento está turbio o congelado, presenta un cambio de coloración o contiene partículas sólidas.
 - La pluma presenta grietas, parece dañada o gotea.
 - La pluma ya se ha usado.
 - Se ha dejado caer la pluma.
 - Se ha dejado la pluma expuesta a la luz directa.

3) Lávese las manos



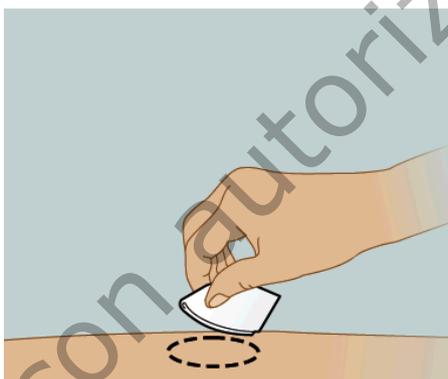
- Lávese las manos con agua y jabón y, a continuación, séqueselas completamente.

4) Elija el lugar de inyección



- Elija un área en la **cara superior de los muslos** o en el **abdomen** (a una distancia de al menos 5 centímetros del ombligo).
- Cada vez que se inyecte, elija un lugar diferente que esté a una distancia de al menos 2,5 centímetros de un lugar anterior.
- No elija áreas dolorosas o que presenten hematomas o cicatrices.
- No realice la inyección a través de la ropa.

5) Limpie el lugar de inyección



- Use una toallita impregnada en alcohol para limpiar el lugar de inyección elegido.
- No toque esta área de nuevo antes de la inyección.

6) Retire el protector



- Retire el protector de la pluma tirando de él en línea recta. No gire el protector. Si lo hace, podría dañar la aguja.
- Deseche el protector en el recipiente para objetos cortantes y punzantes.

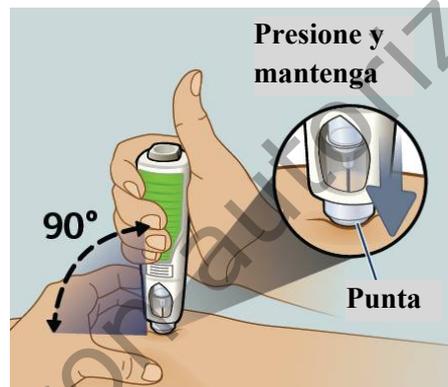
7) Pellizque la piel



- Pellizque suavemente la piel alrededor del lugar de inyección limpio y mantenga la piel pellizcada. Realizará la inyección en esta área elevada de la piel.
- Antes de proceder a la inyección, lea los pasos 8 A-C para aprender la forma correcta de administrar una dosis.

8) Antes de proceder a la inyección, lea los pasos 8 A-C para aprender la forma correcta de administrar una dosis.

A. Prepárese para administrar una dosis



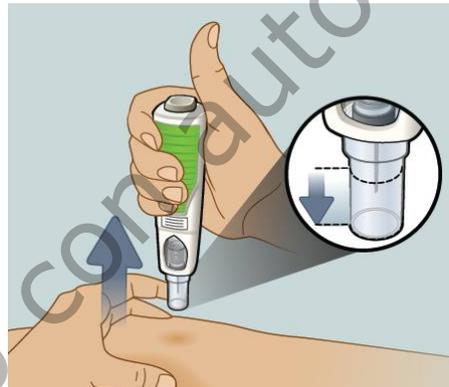
- Sujete la pluma perpendicular al lugar de inyección (con un ángulo de 90 grados). Procure no tapar la ventana con la mano.
- Presione la punta firmemente contra el lugar de inyección pellizcado. El botón de inyección se desbloqueará y quedará listo para su uso.

B. Administre la dosis

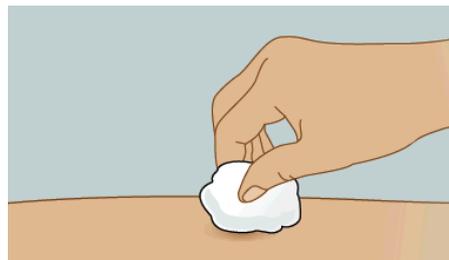


- Administre la **dosis completa**:
 - Presione el botón de inyección una vez (debería oír un “clic” que indica el comienzo de la inyección) y mantenga presionada la pluma firmemente contra la piel mientras **cuenta despacio hasta 10**.
 - No mueva la pluma durante la inyección.
- Antes de retirar la pluma de la piel, confirme que ha administrado la dosis completa asegurándose de que el émbolo (que se ve a través de la ventana) ha llegado al fondo de la pluma.

C. Retire la pluma



- Levante la pluma de la piel en perpendicular. El protector de la aguja de la punta descenderá automáticamente para cubrir la aguja.
- En caso necesario, presione con una gasa o una bola de algodón sobre el lugar de inyección para detener el sangrado.
- No frote el lugar de inyección.



9) Deseche la pluma



- No intente reutilizar una pluma de Cyltezo usada.
- Deseche la pluma de Cyltezo entera en el recipiente para objetos cortantes y punzantes.
- Mantenga siempre el recipiente para objetos cortantes y punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Si algo sale mal con la inyección, no use otra pluma de Cyltezo. Llame a su profesional sanitario.

Medicamento con autorización anulada