ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

Hefiya 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) en jeringa precargada
Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (SensoReady)

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Hefiya en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Artritis asociada a entesitis

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis

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

Psoriasis pediátrica en placas

Hefiya 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)

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

Enfermedad de Crohn

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Colitis ulcerosa

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

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Uveítis

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

Uveítis pediátrica

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

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

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

Posología

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Hefiya. 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 Hefiya 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 necesario 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 Hefiya para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

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

Psoriasis

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

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

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

Hidradenitis supurativa

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

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

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

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

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hefiya 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 Hefiya para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hefiya 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 Hefiya no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

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

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

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

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

Artritis asociada a entesitis

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

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

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

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada con Hefiya 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 Hefiya. Durante el tratamiento con Hefiya 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 Hefiya según proceda.

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

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

Peso del paciente	**Dosis de inducción**	**Dosis de mantenimiento a partir de la Semana 4**
< 40 kg	• 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: • 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	• 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: • 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de dosificación:

- < 40 kg: 20 mg cada semana
- ≥ 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 apropiado.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

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

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

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

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

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

Hefiya puede estar disponible en distintas dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

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

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

Tabla 6. Dosis de Hefiya para pacientes pediátricos con uveítis

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

Cuando se inicie la terapia con Hefiya, 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 < 6 años (ver sección 5.2).

El uso de Hefiya en niños menores de 2 años de edad para esta indicación no es apropiado.

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

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

Forma de administración

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

Adalimumab está disponible en otras concentraciones y formas farmacéuticas.

4.3 Contraindicaciones

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

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

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (New York Heart Association [NYHA] clases III/IV) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Infecciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, perdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock conconmitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Hefiya. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Hefiya. 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 Hefiya. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Hefiya e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los estudios clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los estudios 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 Hefiya e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los estudios clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno 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 utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatiopina o 6-mercaptopurina y Hefiya debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Hefiya (ver sección 4.8).

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

En todos los pacientes, y en particular en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Hefiya. 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 estudio clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe cribar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que

presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

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

Vacunas

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

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

Los pacientes en tratamiento con Hefiya 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 estudio 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. Hefiya debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Hefiya está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Hefiya debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios 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 FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección 4.5).

Cirugía

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

Obstrucción del intestino delgado

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml y por dosis de 0,4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

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

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9 506 pacientes en estudios pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos estudios clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con expondiloartritis axial (espondilitis anquilosante, y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en estudios pivotales controlados que abarcaron 6 089 pacientes tratados con adalimumab y 3 801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de estudios clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC) en la Tabla 7: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8, aparece un asterisco (*) en la columna Clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 7. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonia por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oidos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis[1)]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia[1)]
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)] carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1)] Sarcoma de Kaposi

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis[1)], vasculitis
	Raras	Anafilaxia[1)]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Lípidos elevados
	Frecuentes	Hipocaliemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raiz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[1)], temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Poco	Vértigo
	frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio[1)], arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Parada cardiaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar[1)], Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural[1)]
	Raras	Fibrosis pulmonar[1)]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, sindrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal[1)]

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B[1)] hepatitis autoinmune[1)]
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática[1)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1)], urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasis, hiperhidrosis, alopecia[1)], prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculitis cutánea[1)] reacción liquenoide en la piel[1)]
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1)]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lupus[1)]
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
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 torácico, edema, pirexia[1)]
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso[2)]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Alteración 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.

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

Hidradenitis supurativa

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

Uveítis

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

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

Infecciones

En los estudios controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes

tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

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

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los estudios con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante estudios de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un estudio de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un estudio de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un estudio de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los estudios clínicos pivotales con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5 291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1 000 pacientes/año en los 3 444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1 000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos estudios clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6 427 pacientes y más de 26 439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1 000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1 000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1 000 pacientes/año.

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia espontánea registrada de enfermedades neoplásicas

malignas es aproximadamente de 2,7 por 1 000 pacientes tratados/año. La frecuencia espontánea registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1 000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

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

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los estudios I-V de artritis reumatoide. En dichos estudios, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la Semana 24. Dos pacientes de los 3 441 tratados con adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

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

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

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

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

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

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

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

En los estudios clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

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

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

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

4.9 Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los estudios 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

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

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI_{50} de 0,1-0,2 nM).

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Adalimumab se evaluó en más de 3 000 pacientes en el conjunto de los estudios clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco estudios aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

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

En el estudio de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este estudio. 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 estudio de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años. Los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o bien seguir con su tratamiento reumatológico anterior, siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina,

sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de adalimumab o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el estudio de artritis reumatoide V se evaluaron 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). Este estudio evaluó la eficacia de adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en monoterapia y la monoterapia con metotrexato en la reducción de los signos, síntomas y velocidad de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas. Tras completar las primeras 104 semanas, se incluyeron 497 pacientes en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas hasta un periodo de 10 años.

La variable primaria de los estudios de artritis reumatoide I, II y III, y la secundaria del estudio de artritis reumatoide IV era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la Semana 24 o en la 26. La variable primaria del estudio de artritis reumatoide V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la Semana 52. Los estudios de artritis reumatoide III y V tenían otra variable primaria adicional a las 52 semanas, el retraso en la progresión de la enfermedad (detectado por medio de rayos-X). El estudio de artritis reumatoide III tenía también la variable primaria 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 estudios de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 8.

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

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

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

[b] 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

[c] MTX = metotrexato

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

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

En la fase de extensión abierta del estudio III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a adalimumab 40 mg en semanas alternas, 114 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 5 años. De estos, 86 pacientes (75,4 %) tenían respuesta ACR 20; 72 pacientes (63,2 %) tenían respuesta ACR 50; y 41 pacientes (36 %) tenían respuesta ACR 70. De 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0 %) tenían respuesta ACR 20; 56 pacientes (69,1 %) tenían respuesta ACR 50; y 43 pacientes (53,1 %) tenían respuesta ACR 70.

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

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

En el estudio de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con adalimumab y metotrexato resultó en a una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con adalimumab en la Semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la Semana 104 (ver Tabla 9).

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

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

[a] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

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

En la Semana 52, el 42,9 % de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 < 2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) a la hora de

reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente moderada a grave. La respuesta a las dos monoterapias fue similar (p = 0,447). De los 342 sujetos inicialmente aleatorizados a recibir adalimumab en monoterapia o la combinación adalimumab/metotrexato que se incluyeron en la extensión abierta del estudio, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre esos, se reportó que 109 sujetos (63,7 %) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el estudio de artritis reumatoide III, en el que los pacientes tratados con adalimumab habían tenido artritis reumatoide durante una media de 11 años, se valoró radiográficamente el daño estructural en las articulaciones y se expresó como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver Tabla 10).

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

Tabla 10. Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el estudio de artritis reumatoide III

	placebo/MTX[a]	adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (IC[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] IC 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 estudio de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver Tabla 11).

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

	MTX n = 257 (IC 95 %)	adalimumab n = 274 (IC 95 %)	adalimumab/MTX n = 268 (IC 95 %)	Valor p[a]	Valor p[b]	Valor p[c]
índice total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
índice de erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
índice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

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

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

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro estudios originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales a la Semana 52 en el estudio de artritis reumatoide III. En los cuatro estudios, todas las dosis/pautas de adalimumab mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel basal hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el estudio de artritis reumatoide III se observó lo mismo a la Semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de adalimumab en los cuatro estudios 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 estudios en los que se evaluó (estudios de artritis reumatoide I, III, IV).

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

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

En el estudio de espondilitis anquilosante más amplio (I), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 12).

Tabla 12. Respuesta de eficacia en el estudio I de espondilitis anquilosante controlado con placebo.
reducción de signos y síntomas

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

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

[a] evaluaciones en espondilitis anquilosante

[b] índice de Bath para la actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante.

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

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EspA ax-nr). El estudio EspA ax-nr I evaluó pacientes con EspA ax-nr activa. El estudio 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.

Estudio EspA ax-nr I

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

Al inicio del estudio treinta y tres (18 %) pacientes fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 146 (79 %) de los pacientes con AINEs. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo de extensión abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante un periodo adicional de 144 semanas. Los resultados de la Semana 12 mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo (Tabla 13).

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

respuesta doble-ciego en la Semana 12	**placebo N = 94**	**adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS remisión parcial	5 %	16 %***
BASDAI[b] 50	15 %	35 %***
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS enfermedad inactiva	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI articulaciones sacroilíacas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI espinal[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis
[b] índice de Bath para la actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante.
[c] puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante
[d] cambio medio a partir del valor basal
[e] n = 91 placebo y n = 87 adalimumab
[f] Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (mg/L)

[g] n = 73 placebo y n = 70 adalimumab
[h] Consorcio de Canadá de Investigación de Espondiloartritis
[i] n = 84 placebo y adalimumab
[j] n = 82 placebo y n = 85 adalimumab
[***], [**], [*] Estadísticamente significativa a p < 0,001; < 0,01 y < 0,05, respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

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

Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejoría significativa de los signos de inflamación en las Articulaciones Sacroilíacas y Espinal, medido por PCR hs y RMN, hasta las Semanas 156 y 104 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

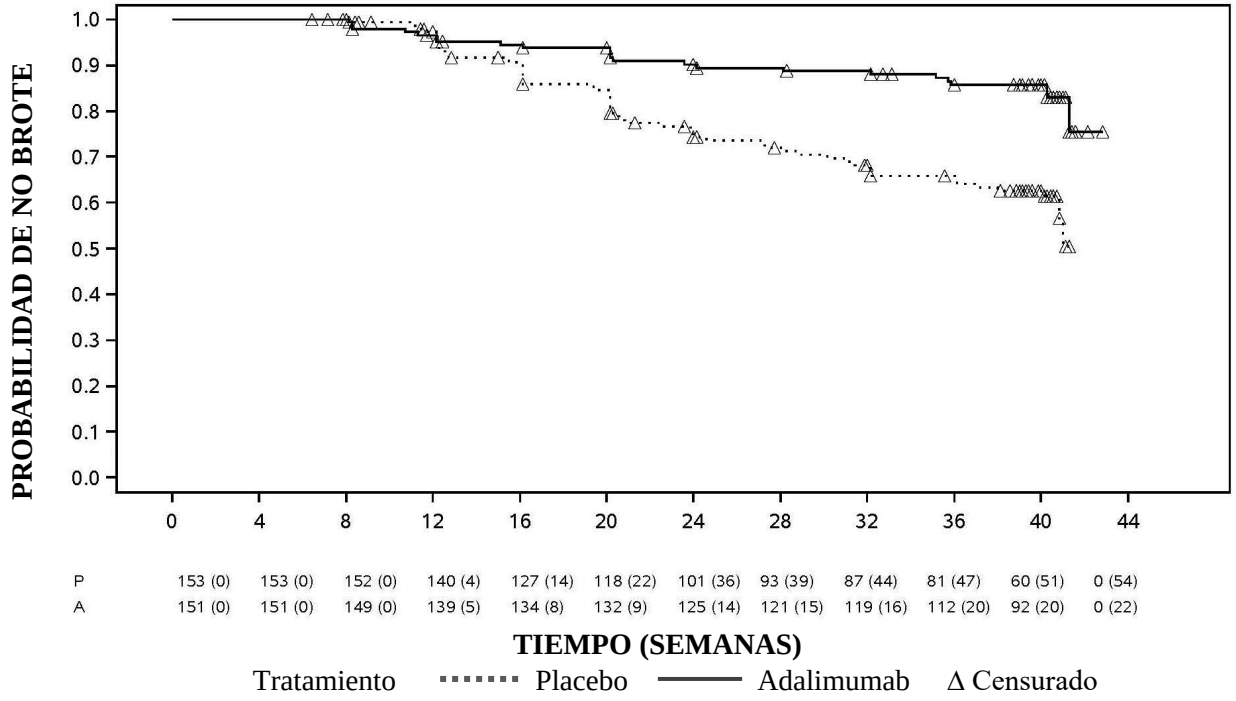
La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel 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.

Estudio EspA ax-nr II

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

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

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo de recaída en el Estudio 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 estudio (Tabla 14).

Tabla 14. Respuesta de eficacia en la fase controlada con placebo del Estudio 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] evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis

[b] base definida como punto de partida de la fase abierta cuando los pacientes presentan enfermedad activa.

[c] Puntuación de actividad de enfermedad de Espondilitis Anquilosante

[d] brote parcial definida como ASDAS ≥ 1,3 pero < 2,1 en 2 visitas consecutivas.

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

Artritis psoriásica

Adalimumab, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos estudios controlados con placebo (estudios de artritis

psoriásica I y II). El estudio de artritis psoriásica I de 24 semanas de duración, incluyó a 313 pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia con antiinflamatorios no esteroideos, y de éstos el 50 % estaban tomando metotrexato. El estudio de artritis psoriásica II, de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Una vez finalizados ambos estudios, 383 pacientes se incluyeron en un estudio de extensión abierto, en el que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

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

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

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

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

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

N/A no aplicable

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

En los estudios en artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiográficos. Se obtuvieron radiografias de manos, muñecas y pies al inicio del estudio 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 estudio en la que todos los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab. Se utilizó un Índice Total de Sharp modificado, que incluía las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no es idéntico al Índice Total de Sharp usado para la artritis reumatoide).

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

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

Psoriasis

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

En el estudio clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1 212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta PASI 75 en la Semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, fueron re-aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician´s Global Assesment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %)

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

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

En los estudios de psoriasis I y II, la variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la Semana 16 (ver las Tablas 16 y 17).

Tabla 16. Estudio Ps I (REVEAL) resultados de eficacia a las 16 semanas

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

[a] porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro

[b] p < 0,001, adalimumab *vs*. placebo

Tabla 17. Estudio 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 estudio de psoriasis I, el 28 % de pacientes respondedores PASI 75 re-aleatorizados a placebo en la Semana 33 experimentaron una “pérdida de respuesta adecuada” (puntuación PASI entre las Semanas 33 y 52 resultante en < PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativa a la Semana 33), comparado con el 5 % que continuaron con adalimumab (p < 0,001). De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la re-aleatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del estudio, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

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

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retirada y re-tratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA “moderado” o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó un rebote durante el periodo de retirada. Un total del 76,5 % (218/285) de los pacientes que entraron en el periodo de retratamiento tuvieron una respuesta PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron o no durante la retirada (69,1 % [123/178] y 88,8 % [95/107] para los pacientes que recayeron y no recayeron durante la retirada respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada. El DLQI (Dermatology Life Quality Index – índice de calidad de vida en dermatología) demostró mejoras significativas en la Semana 16 respecto al nivel inicial comparado con placebo (Estudios I y II) y metotrexato (Estudio II). En el Estudio 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 estudio, 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 estudio de psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab *versus* placebo en 72 pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave y psoriasis de mano y/o pie. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg en semanas alternas

(comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron adalimumab, obtubieron una PGA de “sin lesiones” a “casi sin lesiones” para manos y/o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el Estudio Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver Tabla 18). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA ≥ 10% (60 % de los pacientes) y BSA < 10 % y ≥ 5 % (40 % de los pacientes)).

Tabla 18. Estudio Ps IV resultados de eficacia a las semanas 16, 26 y 52

variable	Semana 16 placebo-control		Semana 26 placebo-control		Semana 52 abierto
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	placebo N = 108	adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumab *vs.* placebo

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

Hidradenitis supurativa

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

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

En el estudio HS-II (PIONEER II) se evaluó a 326 pacientes en dos periodos de tratamiento. En el periodo A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 160 mg, en la

Semana 0, 80 mg en la Semana 2, y 40 mg semanales comenzando en la Semana 4 hasta la Semana 11. Un 19,3 % de los pacientes tenían tratamiento inicial continuado con antibióticos orales durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el periodo A fueron re-aleatorizados en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, adalimumab 40 mg en semanas alternas o placebo de la Semana 12 a la Semana 35). Los pacientes aleatorizados al grupo placebo en el periodo A fueron asignados para recibir placebo en el periodo B.

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

Respuesta clínica

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab *versus* placebo alcanzó el HiSCR en la Semana 12. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el Estudio HS-II experimentó una disminución clínicamente relevante en el dolor cutáneo asociado a HS (ver Tabla 19), en la Semana 12. El riesgo de brote de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

Tabla 19. Resultados de eficacia a la Semana 12, estudios HS-I y II

	estudio HS I		**estudio HS II**	
	placebo	**adalimumab 40 mg semanal**	**placebo**	**adalimumab 40 mg semanal**
respuesta clínica de la hidradenitis supurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % reducción en el dolor cutáneo[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$,

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

[a] de todos los pacientes aleatorizados.

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

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

En la Semana 12 se demostraron mejorías superiores desde el inicio comparado con placebo en la calidad de vida relacionada con la salud especifica para piel, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, Estudios HS-I y HS-II); la satisfacción global del paciente con el tratamiento

farmacológico medida por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento - medicación (TSQM, Estudios HS-I y HS-II), y la salud física medida por la puntuación del componentefísico del SF-36 (Estudio HS-I).

En la Semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal, la tasa HiSCR en la Semana 36 fue superior entre aquellos pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se retiró el tratamiento (ver Tabla 20).

Tabla 20. Proporción de pacientes[a] que alcanzaron respuesta HiSCR[b] en las Semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la Semana 12

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

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

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

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

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

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de adalimumab en más de 1 500 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en estudios aleatorizados doble-ciego controlados con placebo. Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

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

En el estudio de enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el estudio de enfermedad de Crohn III, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2. En la Semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del estudio de 56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CDAI ≥ 70) en

la Semana 4 fueron estratificados y analizados por separado de aquellos que no habían respondido en la Semana 4. La reducción de la dosis de corticoesteroides se permitió después de la Semana 8.

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los estudios de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21. Inducción de remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

	estudio de enfermedad de Crohn I: pacientes sin tratamiento previo con infliximab			**estudio de enfermedad de Crohn II: pacientes con tratamiento previo con infliximab.**	
	placebo N = 74	**adalimumab 80/40 mg N = 75**	**adalimumab 160/80 mg N = 76**	**placebo N = 166**	**adalimumab 160/80 mg N = 159**
Semana 4					
remisión clínica	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
respuesta clínica (CR- 100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

En el estudio de enfermedad de Crohn III, en la Semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la Semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la Tabla 22. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no. Las hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la enfermedad se redujeron de forma estadísticamente significativa con adalimumab comparado con placebo en la Semana 56.

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

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

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

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

[a] de aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del estudio

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 estudio I de enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los estudios II u III de enfermedad de Crohn. De estos, 88 y 189 pacientes respectivamente continuaron en remisión clínica. Se mantuvo la respuesta clínica (CR-100) en 102 y 233 pacientes respectivamente.

Calidad de vida

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

Tabla 23. 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[a]	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 con ninguna subpuntuación > 1;
La respuesta clínica se reduce en una puntuación Mayo respecto al inicio ≥ 3 puntos y ≥ 30 %, más una reducción de la subpuntación del sangrado rectal [RBS] ≥ 1 o una RBS absoluta de 0 o 1.

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

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

[a] en aquellos que recibían corticoesteroides en estado basal.

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

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

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

Tasas de hospitalización

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

Calidad de vida

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

Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o

adalimumab a una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunosupresor no biológico.

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

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

La variable primaria de eficacia en ambos estudios fue “tiempo hasta fallo a tratamiento”. Se definió el fallo a tratamiento mediante un resultado multi-componente basado en lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas y/o retinianas, grado de celularidad en la cámara anterior (CA), grado de turbidez vítrea (VH por sus siglas en inglés) y mejor agudeza visual corregida (BCVA por sus siglas en inglés).

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

Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo a tratamiento en pacientes tratados con adalimumab versus aquellos pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 24). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 2).

Tabla 24. Tiempo hasta fallo a tratamiento en los estudios UV I y UV II

análisis tratamiento	**N**	**fallo N (%)**	**tiempo medio hasta fallo (meses)**	**HR[a]**	**CI 95 % para HR[a]**	**valor *p*[b]**
tiempo hasta fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 en el estudio UV I						
análisis primario (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 – 0,70	< 0,001
tiempo hasta fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 2 en el estudio UV II						
análisis primario (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39 – 0,84	0,004

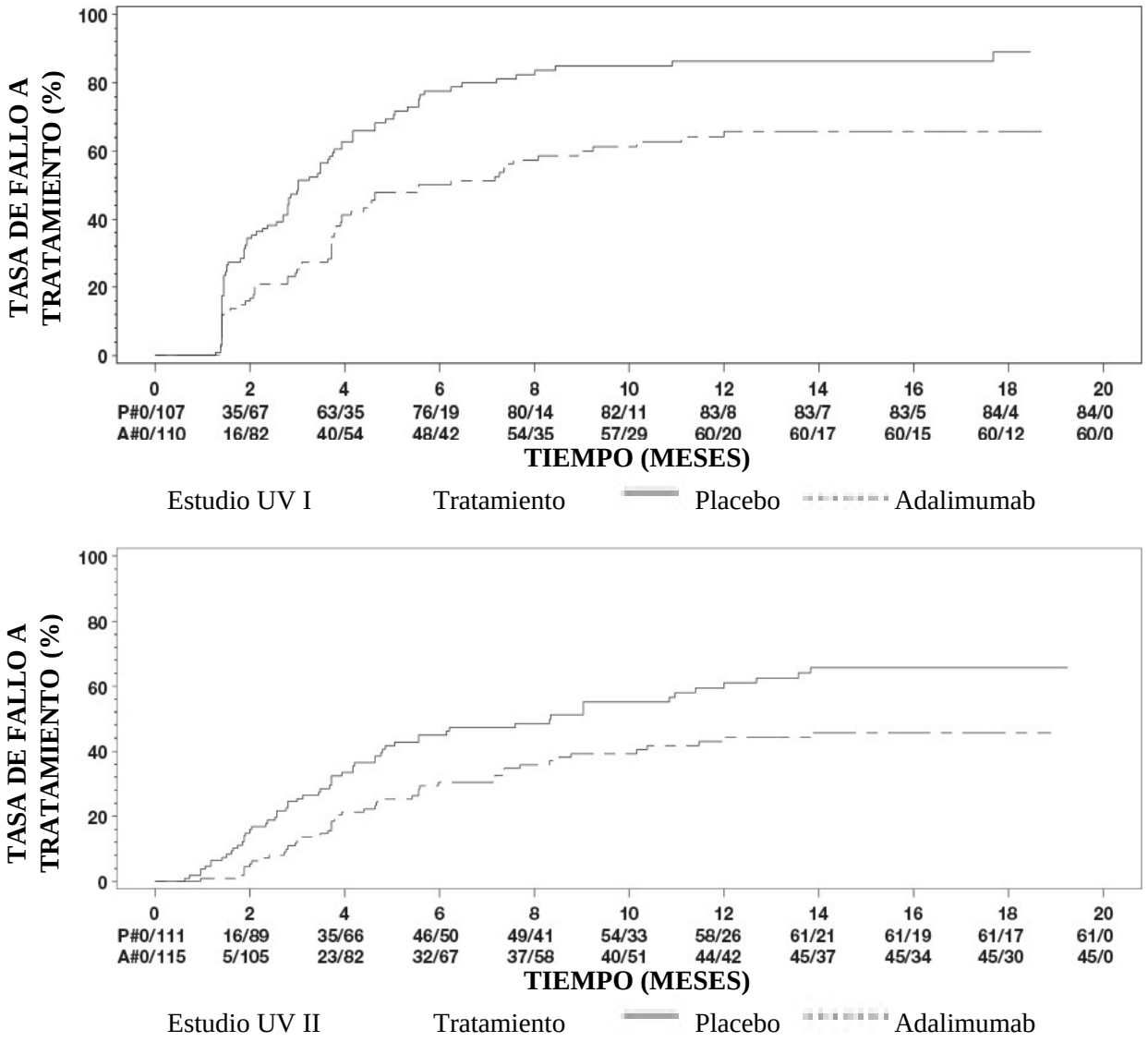
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la Semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

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

[b] Valor p bilateral del test Log Rank.

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

Figura 2. curvas de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo a tratamiento en o después de la Semana 6 (estudio UV I) o de la Semana 2 (estudio UV II)



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

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

De los 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a una cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74%) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) presentaron inactividad (sin lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la CA ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg al día, y 178 (66,2 %) presentaron inactividad sin esteroides. La BCVA se mejoró o se mantuvo (< 5 letras de deteriodo) en el 88,6 % de los ojos en la Semana 78. Los datos más allá de la Semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. Generalmente, entre los pacientes que interrumpieron el

estudio, el 18 % fue debido a acontecimientos adversos, y el 8 % fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

Calidad de Vida

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

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de adalimumab en dos estudios (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 poliartritis positiva y oligoartritis extendida).

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En la fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el MTX al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de AINEs o prednisona (≤ 0,2 mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 25.

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

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

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

tratamiento o en la exacerbación de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser reclutados en la fase de extensión abierta.

Tabla 26. Respuesta ACR-pediátrico 30 en el estudio de AIJ

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

[a] Respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la Semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo.

[b] p = 0,015

[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

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

En las Semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5% y del 90,0%, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. Las proporciones de sujetos 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 un máximo de 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis asociada a entesitis

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

Psoriasis pediátrica en placas

La eficacia de adalimumab se evaluó en un estudio 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 ≥ 4 o una BSA > 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 tratamiento tópico y helioterapia o fototerapia.

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

Tabla 27. Resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas

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

[a] MTX = metotrexato

[b] p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

[c] p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (es decir, 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 estudio doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones de 52,6% (10 de 19 pacientes).

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

Hidradenitis supurativa en adolescentes

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

En la Semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a dosis bajas o a dosis estándar que se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28. Régimen de mantenimiento

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

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la Tabla 29. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 30.

Tabla 29. Estudio de EC pediátrica
PCDAI Remisión y respuesta clínica

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

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

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

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

[1] valor p para la comparación Dosis estándar *versus* Dosis bajas.

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

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

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 la velocidad de crecimiento.

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

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

Colitis ulcerosa pediátrica

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

con un tratamiento anti-TNF anterior. Los pacientes que recibían corticoesteroides durante la inscripción pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoesteroides después de la Semana 4.

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

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

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

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

Resultados de eficacia

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

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

Tabla 31. Remisión clínica según PMS a las 8 semanas

	Adalimumab[a] Máximo de 160 mg en la Semana 0/placebo en la Semana 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] Máximo de 160 mg en la Semana 0 y en la Semana 1** N = 47
Remisión clínica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0, placebo en la Semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0 y en la Semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[c] Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0 y la Semana 1 y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la Semana 4 y la Semana 6
Nota 2: Se consideró que los pacientes a los que les faltaban valores en la Semana 8 no habían cumplido el criterio de evaluación

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

Tabla 32. Resultados de eficacia a las 52 semanas

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

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana
[c] En pacientes con tratamiento concomitante de corticoesteroides en el inicio
Nota: Los pacientes sin valores en Semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la Semana 52.

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

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

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

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0, placebo en la Semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0 y en la Semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[c] Sin incluir la dosis de inducción en régimen abierto de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0 y la Semana 1 y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la Semana 4 y la Semana 6
Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la Semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación
Nota 3: Los pacientes sin valores en Semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la Semana 52.

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

Calidad de vida

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

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

Uveítis pediátrica

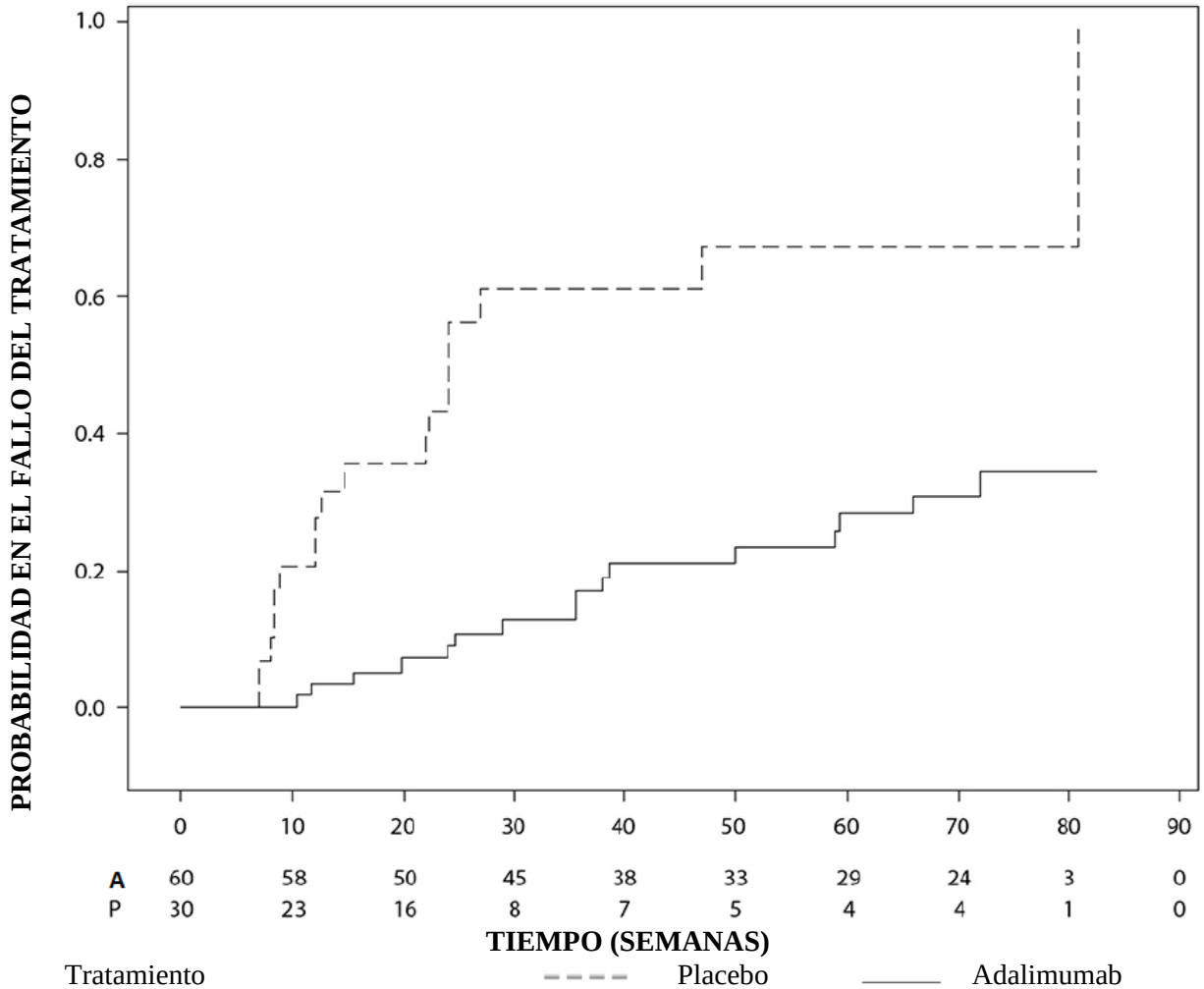
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron resistentes a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, 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 primaria fue el "tiempo hasta el fallo del tratamiento". Los criterios determinantes del fallo del tratamiento 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 de la prueba de rango logarítmico). 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); **A = Adalimumab** (Número en riesgo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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

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

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

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

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

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

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

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

La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Debido a que la exposición a adalilumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.

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

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

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

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

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

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

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

una dosis de carga en niños menores de 6 años. Las exposiciones predichas indican que, en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

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

Relación exposición-respuesta en la población pediátrica

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

Se establecieron las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica grave para el PASI 75 y la PGA de sin lesiones o mínimas lesiones, respectivamente. El PASI 75 y la PGA de sin lesiones o mínimas lesiones aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab, ambas con un EC50 aparente similar de aproximadamente 4,5 μg/ml (IC 95 % 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1 300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia renal o hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido adípico
Ácido cítrico monohidrato
Cloruro de sodio
Manitol (E 421)
Polisorbato 80 (E 433)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) (E 507)
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) (E 524)
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

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C-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 Hefiya se puede almacenar a una temperatura maxima de 25 ºC durante un periodo de hasta 21 días. La jeringa precargada/pluma precargada se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 21 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,4 ml en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con un tapón de caucho (goma de bromobutilo) y una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector automático de la aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico.

Envase de 2 jeringas precargadas en un blíster

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,8 ml en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con un tapón de caucho (goma de bromobutilo) y una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector automático de la aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico.

Envases de 1 y 2 jeringas precargadas en un blíster
Envase múltiple con 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas en un blíster

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 0,8 ml en una jeringa precargada de un solo uso acoplada a una pluma de forma triangular con ventana transparente y etiqueta. La jeringa del interior de la pluma es de vidrio de tipo I con aguja de acero inoxidable del calibre 29, capuchón de aguja interior de caucho (elastómero termoplástico) y tapón de caucho (goma de bromobutilo).

Envases de 1 y 2 plumas precargadas
Envase múltiple con 6 (3 envases de 2) plumas precargadas

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.

Las instrucciones de uso completas figuran en el prospecto, sección 7, “Instrucciones de uso”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precagargada

EU/1/18/1287/007

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precagargada

EU/1/18/1287/001
EU/1/18/1287/002
EU/1/18/1287/003

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/18/1287/004
EU/1/18/1287/005
EU/1/18/1287/006

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

Fecha de la primera autorización: 26/julio/2018
Fecha de la última renovación: 6/febrero/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Hefiya 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hefiya 80 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,2 ml contiene 20 mg de adalimumab.

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada con una dosis única de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

Hefiya 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 80 mg de adalimumab.

Hefiya 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 80 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) en jeringa precargada
Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (SensoReady)

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Hefiya en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Hefiya 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). Hefiya 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

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis

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

Psoriasis pediátrica en placas

Hefiya 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)

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

Enfermedad de Crohn

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Colitis ulcerosa

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

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Uveítis

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

Uveítis pediátrica

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

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

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

Posología

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Hefiya. 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 Hefiya 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.

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Interrupción del tratamiento

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

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

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

Psoriasis

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

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada y/o en pluma precargada está disponible para la dosis de mantenimiento.

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

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

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Hidradenitis supurativa

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

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

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hefiya 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).

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Hefiya para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la

posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante dos inyecciones de 80 mg o 4 inyecciones de 40 mg en un día o con una inyección de 80 mg o 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante una inyección de 80 mg o dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

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

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hefiya 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.

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Colitis ulcerosa

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

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hefiya 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 Hefiya no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis

La dosis recomendada de Hefiya para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada y/o en pluma precargada está disponible para la dosis de mantenimiento.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Hefiya se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Hefiya.

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

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

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

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

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

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

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis asociada a entesitis

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

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

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

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

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

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

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

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

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

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

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

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

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

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

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

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada con Hefiya 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 Hefiya. Durante el tratamiento con Hefiya 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 Hefiya según proceda.

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

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

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

Peso del paciente	**Dosis de inducción**	**Dosis de mantenimiento a partir de la Semana 4**
< 40 kg	• 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: • 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	• 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: • 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de dosis:

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

El tratamiento continuado se debe 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 apropiado.

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

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

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

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

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

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

Hefiya puede estar disponible en distintas dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

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

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

Tabla 6. Dosis de Hefiya para pacientes pediátricos con uveítis

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

Cuando se inicie la terapia con Hefiya, 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 < 6 años (ver sección 5.2).

El uso de Hefiya en niños menores de 2 años de edad para esta indicación no es apropiado.

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

Hefiya puede estar disponible en otras dosis y/o formas farmacéuticas en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Forma de administración

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

Adalimumab está disponible en otras concentraciones y formas farmacéuticas.

4.3 Contraindicaciones

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

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

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (New York Heart Association [NYHA] clases III/IV) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Infecciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, perdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock conconmitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Hefiya. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Hefiya. 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 Hefiya. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Hefiya e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los estudios clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los estudios 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 Hefiya e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los estudios clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno 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 utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatiopina o 6-mercaptopurina y Hefiya debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Hefiya (ver sección 4.8).

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

En todos los pacientes, y en particular en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Hefiya. 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 estudio clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en

pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

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

Reacciones hematológicas

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

Vacunas

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

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

Los pacientes en tratamiento con Hefiya 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 estudio 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. Hefiya debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Hefiya está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Hefiya debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios 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 FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección 4.5).

Cirugía

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

Obstrucción del intestino delgado

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml, por dosis de 0,4 ml y por dosis de 0,2 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

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

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9 506 pacientes en estudios pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos estudios clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con expondiloartritis axial (espondilitis anquilosante, y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en estudios pivotales controlados que abarcaron 6 089 pacientes tratados con adalimumab y 3 801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de estudios clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y frecuencia (SOC) en la Tabla 7: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8, aparece un asterisco (*) en la columna Clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 7. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonia por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oidos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis[1)]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia[1)]
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)] carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1)] Sarcoma de Kaposi

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis[1)], vasculitis
	Raras	Anafilaxia[1)]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Lípidos elevados
	Frecuentes	Hipocaliemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raiz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[1)], temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Poco	Vértigo
	frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio[1)], arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Parada cardiaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar[1)], Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural[1)]
	Raras	Fibrosis pulmonar[1)]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, sindrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal[1)]
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B[1)] hepatitis autoinmune[1)]
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática[1)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1)], urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasis, hiperhidrosis, alopecia[1)], prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculitis cutánea[1)] reacción liquenoide en la piel[1)]
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1)]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lupus[1)]
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nicturia
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)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
	Frecuentes	Dolor torácico, edema, pirexia[1)]
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso[2)]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Alteración 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.

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

Hidradenitis supurativa

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

Uveítis

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

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

Infecciones

En los estudios controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en

nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

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

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los estudios con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante estudios de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un estudio de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un estudio de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un estudio de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los estudios clínicos pivotales con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5 291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1 000 pacientes/año en los 3 444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1 000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1 000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos estudios clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6 427 pacientes y más de 26 439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1 000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1 000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1 000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia espontánea registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1 000 pacientes tratados/año. La frecuencia espontánea

registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1 000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

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

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los estudios I-V de artritis reumatoide. En dichos estudios, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la Semana 24. Dos pacientes de los 3 441 tratados con adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

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

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

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

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

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

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

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

En los estudios clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

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

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

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 estudios 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

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Adalimumab se evaluó en más de 3 000 pacientes en el conjunto de los estudios clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco estudios aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

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

En el estudio de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este estudio. 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 estudio de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años. Los pacientes podían bien no haber sido

tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o bien seguir con su tratamiento reumatológico anterior, siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de adalimumab o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el estudio de artritis reumatoide V se evaluaron 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). Este estudio evaluó la eficacia de adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en monoterapia y la monoterapia con metotrexato en la reducción de los signos, síntomas y velocidad de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas. Tras completar las primeras 104 semanas, se incluyeron 497 pacientes en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas hasta un periodo de 10 años.

La variable primaria de los estudios de artritis reumatoide I, II y III, y la secundaria del estudio de artritis reumatoide IV era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la Semana 24 o en la 26. La variable primaria del estudio de artritis reumatoide V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la Semana 52. Los estudios de artritis reumatoide III y V tenían otra variable primaria adicional a las 52 semanas, el retraso en la progresión de la enfermedad (detectado por medio de rayos-X). El estudio de artritis reumatoide III tenía también la variable primaria 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 estudios de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 8.

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

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

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

[b] 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

[c] MTX = metotrexato

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

En los estudios de artritis reumatoide I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, valoración por parte del médico y

del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, resultados del índice de discapacidad (HAQ) y valores PCR (mg/dl)) mejoraron a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el estudio de artritis reumatoide III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas.

En la fase de extensión abierta del estudio III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a adalimumab 40 mg en semanas alternas, 114 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 5 años. De estos, 86 pacientes (75,4 %) tenían respuesta ACR 20; 72 pacientes (63,2 %) tenían respuesta ACR 50; y 41 pacientes (36 %) tenían respuesta ACR 70. De 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0 %) tenían respuesta ACR 20; 56 pacientes (69,1 %) tenían respuesta ACR 50; y 43 pacientes (53,1 %) tenían respuesta ACR 70.

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

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

En el estudio de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con adalimumab y metotrexato resultó en a una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con adalimumab en la Semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la Semana 104 (ver Tabla 9).

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

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

[a] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

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

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

Respuesta radiográfica

En el estudio de artritis reumatoide III, en el que los pacientes tratados con adalimumab habían tenido artritis reumatoide durante una media de 11 años, se valoró radiográficamente el daño estructural en las articulaciones y se expresó como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver Tabla 10).

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

Tabla 10. Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el estudio de artritis reumatoide III

	placebo/MTX[a]	adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (IC[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] IC 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 estudio de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver Tabla 11).

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

	MTX n = 257 (IC 95 %)	adalimumab n = 274 (IC 95 %)	adalimumab/MTX n = 268 (IC 95 %)	Valor p[a]	Valor p[b]	Valor p[c]
índice total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
índice de erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
índice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

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

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

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro estudios originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales a la Semana 52 en el estudio de artritis reumatoide III. En los cuatro estudios, todas las dosis/pautas de adalimumab mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel basal hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el estudio de artritis reumatoide III se observó lo mismo a la Semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de adalimumab en los cuatro estudios 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 estudios en los que se evaluó (estudios de artritis reumatoide I, III, IV).

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

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

En el estudio de espondilitis anquilosante más amplio (I), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 12).

Tabla 12. Respuesta de eficacia en el estudio I de espondilitis anquilosante controlado con placebo.
reducción de signos y síntomas

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

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

[a] evaluaciones en espondilitis anquilosante

[b] índice de Bath para la actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante.

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

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EspA ax-nr). El estudio EspA ax-nr I evaluó pacientes con EspA ax-nr activa. El estudio 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 estudio EspA ax-nr I, se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg en semanas alternas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración en 185 pacientes con EspA ax-nr activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,4 en pacientes tratados con adalimumab y 6,5 en aquellos en placebo) que presentaron respuesta insuficiente o intolerancia a ≥ 1 AINEs, o contraindicación para AINEs.

Al inicio del estudio treinta y tres (18 %) pacientes fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 146 (79 %) de los pacientes con AINEs. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo de extensión abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante un periodo adicional de 144 semanas. Los resultados de la Semana 12 mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo (Tabla 13).

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

respuesta doble-ciego en la Semana 12	**placebo N = 94**	**adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS remisión parcial	5 %	16 %***
BASDAI[b] 50	15 %	35 %***
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS enfermedad inactiva	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI articulaciones sacroilíacas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI espinal[d,j]	-0,2	-1,8**

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

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

Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejoría significativa de los signos de inflamación en las Articulaciones Sacroilíacas y Espinal, medido por PCR hs y RMN, hasta las Semanas 156 y 104 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

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

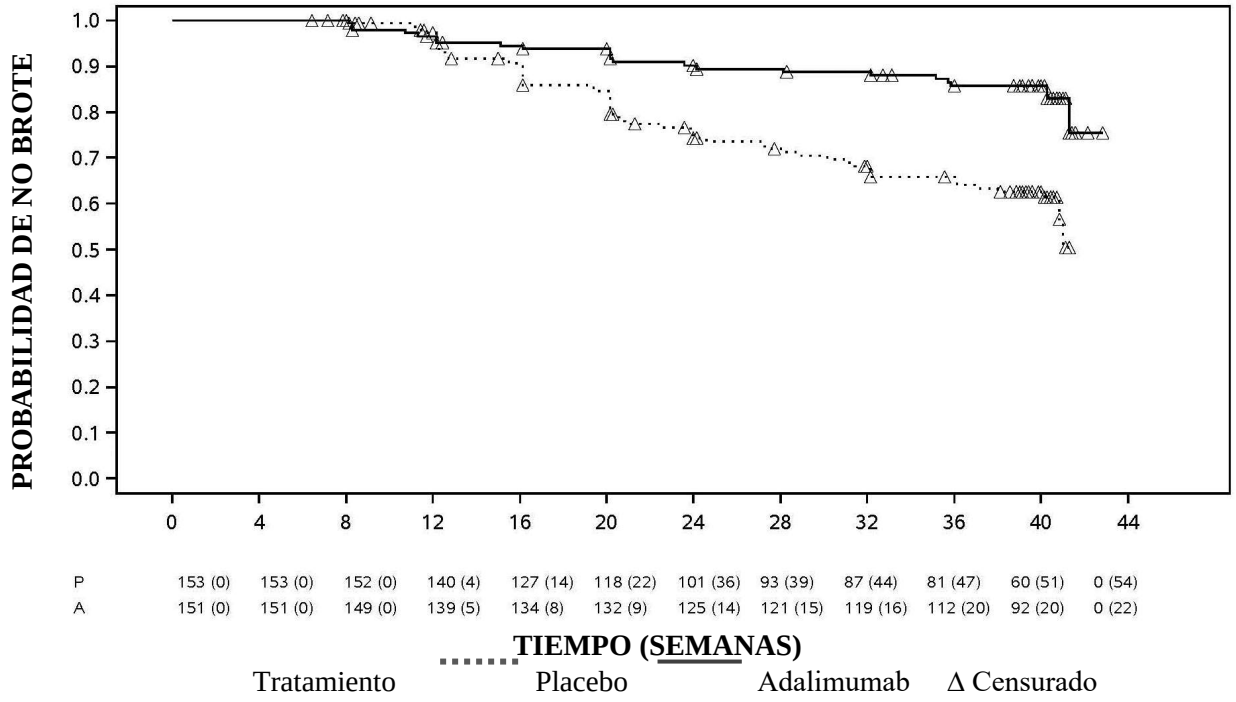
Ensayo EspA ax-nr II

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

o placebo (n=153) durante 40 semanas adicionales en la fase de doble ciego controlada con placebo (duranción total del estudio 68 semanas). A los pacientes que recayeron durante la fase de doble ciego se les administró tratamiento de rescate con adalimumab 40 mg cada dos semanas durante al menos 12 semanas.

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

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



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

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

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

Tabla 14. Respuesta de eficacia en la fase controlada con placebo del Ensayo EspA ax-nr II

doble ciego **respuesta en la Semana 68**	**placebo** **N=153**	**adalimumab** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] Remisión parcial	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] Inactividad de la enfermedad	33,3%	57,2%***
brote parcial[d]	64,1%	40,8%***

[a] evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis

[b] base definida como punto de partida de la fase abierta cuando los pacientes presentan enfermedad activa.

[c] Puntuación de actividad de enfermedad de Espondilitis Anquilosante

[d] brote parcial definida como ASDAS ≥ 1,3 pero < 2,1 en 2 visitas consecutivas.

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

Artritis psoriásica

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

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

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

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

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

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

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el estudio de artritis psoriásica I eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato, las respuestas ACR se mantuvieron en el estudio de extensión abierto hasta la Semana 136.

En los estudios en artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiográficos. Se obtuvieron radiografias de manos, muñecas y pies al inicio del estudio 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 estudio en la que todos los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab. Se utilizó un Índice Total de Sharp modificado, que incluía las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no es idéntico al Índice Total de Sharp usado para la artritis reumatoide).

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

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

Psoriasis

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

En el estudio clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1 212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la Semana 1 después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta PASI 75 en la Semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, fueron re-aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician´s Global Assesment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %)

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

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

En los estudios de psoriasis I y II, la variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la Semana 16 (ver las Tablas 16 y 17).

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

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

[a] porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro
[b] p < 0,001, adalimumab *vs*. placebo

Tabla 17. 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 estudio de psoriasis I, el 28 % de pacientes respondedores PASI 75 re-aleatorizados a placebo en la Semana 33 experimentaron una “pérdida de respuesta adecuada” (puntuación PASI entre las Semanas 33 y 52 resultante en < PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativa a la Semana 33), comparado con el 5 % que continuaron con adalimumab (p < 0,001). De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la re-aleatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del estudio, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

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

“mínimas lesiones” después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (total de 160 semanas) fue de 69,6 % y 55,7 %, respectivamente.

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retirada y re-tratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA “moderado” o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó un rebote durante el periodo de retirada. Un total del 76,5 % (218/285) de los pacientes que entraron en el periodo de retratamiento tuvieron una respuesta PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron o no durante la retirada (69,1 % [123/178] y 88,8 % [95/107] para los pacientes que recayeron y no recayeron durante la retirada respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada. El DLQI (Dermatology Life Quality Index – índice de calidad de vida en dermatología) demostró mejoras significativas en la Semana 16 respecto al nivel inicial comparado con placebo (Ensayos I y II) y metotrexato (Ensayo II). En el Ensayo I las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

En una extensión abierta del estudio, 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 estudio de psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab *versus* placebo en 72 pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave y psoriasis de mano y/o pie. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron adalimumab, obtubieron una PGA de “sin lesiones” a “casi sin lesiones” para manos y/o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el Ensayo Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver Tabla 18). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA ≥ 10% (60 % de los pacientes) y BSA < 10 % y ≥ 5 % (40 % de los pacientes)).

Tabla 18. Ensayo Ps IV resultados de eficacia a las Semanas 16, 26 y 52

variable	Semana 16 placebo-control		Semana 26 placebo-control		Semana 52 abierto
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	placebo N = 108	adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] $p < 0,001$, adalimumab *vs.* placebo

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

Hidradenitis supurativa

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

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

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

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

Respuesta clínica

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab *versus* placebo alcanzó el HiSCR en la Semana 12. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el Estudio HS-II experimentó una disminución clínicamente relevante en el dolor cutáneo asociado a HS (ver Tabla 19), en la Semana 12. El riesgo de brote de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

Tabla 19. Resultados de eficacia a la Semana 12, estudios HS-I y II

	estudio HS I		**estudio HS II**	
	placebo	**adalimumab 40 mg semanal**	**placebo**	**adalimumab 40 mg semanal**
respuesta clínica de la hidradenitis supurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % reducción en el dolor cutáneo[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$,

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

[a] de todos los pacientes aleatorizados.

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

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

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

En la Semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal, la tasa HiSCR en la Semana 36 fue superior entre aquellos pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se retiró el tratamiento (ver Tabla 20).

Tabla 20. Proporción de pacientesa que alcanzaron respuesta HiSCRb en las Semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la Semana 12

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

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

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

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

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

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de adalimumab en más de 1 500 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en estudios aleatorizados doble-ciego controlados con placebo. Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

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

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

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los estudios de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21. Inducción de remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

	Estudio de enfermedad de Crohn I: pacientes sin tratamiento previo con infliximab			**Estudio de enfermedad de Crohn II: pacientes con tratamiento previo con infliximab.**	
	placebo N = 74	**adalimumab 80/40 mg N = 75**	**adalimumab 160/80 mg N = 76**	**placebo N = 166**	**adalimumab 160/80 mg N = 159**
Semana 4					
remisión clínica	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
respuesta clínica (CR- 100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

En el estudio de enfermedad de Crohn III, en la Semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la Semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la Tabla 22. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no. Las hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la enfermedad se redujeron de forma estadísticamente significativa con adalimumab comparado con placebo en la Semana 56.

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

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

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

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

[a] de aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del estudio

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 estudio I de enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los estudios II u III de enfermedad de Crohn. De estos, 88 y 189 pacientes respectivamente continuaron en remisión clínica. Se mantuvo la respuesta clínica (CR-100) en 102 y 233 pacientes respectivamente.

Calidad de vida

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

Tabla 23. 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[a]	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 con ninguna subpuntuación > 1;
La respuesta clínica se reduce en una puntuación Mayo respecto al inicio ≥ 3 puntos y ≥ 30 %, más una reducción de la subpuntación del sangrado rectal [RBS] ≥ 1 o una RBS absoluta de 0 o 1.

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

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

[a] en aquellos que recibían corticoesteroides en estado basal.

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

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

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

Tasas de hospitalización

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

Calidad de vida

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

Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o

adalimumab a una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunosupresor no biológico.

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

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

La variable primaria de eficacia en ambos estudios fue “tiempo hasta fallo a tratamiento”. Se definió el fallo a tratamiento mediante un resultado multi-componente basado en lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas y/o retinianas, grado de celularidad en la cámara anterior (CA), grado de turbidez vítrea (VH por sus siglas en inglés) y mejor agudeza visual corregida (BCVA por sus siglas en inglés).

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

Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo a tratamiento en pacientes tratados con adalimumab versus aquellos pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 24). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 2).

Tabla 24. Tiempo hasta fallo a tratamiento en los estudios UV I y UV II

análisis tratamiento	**N**	**fallo N (%)**	**tiempo medio hasta fallo (meses)**	**HR[a]**	**CI 95 % para HR[a]**	**valor *p*[b]**
tiempo hasta fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 en el estudio UV I						
análisis primario (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36 – 0,70	< 0,001
tiempo hasta fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 2 en el estudio UV II						
análisis primario (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39 – 0,84	0,004

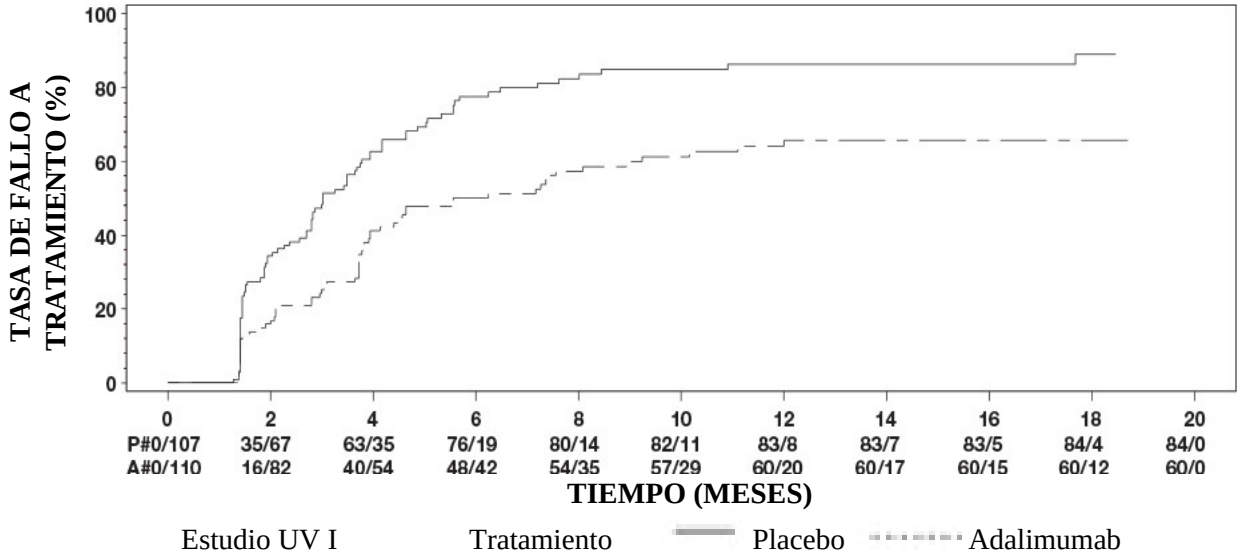
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la Semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

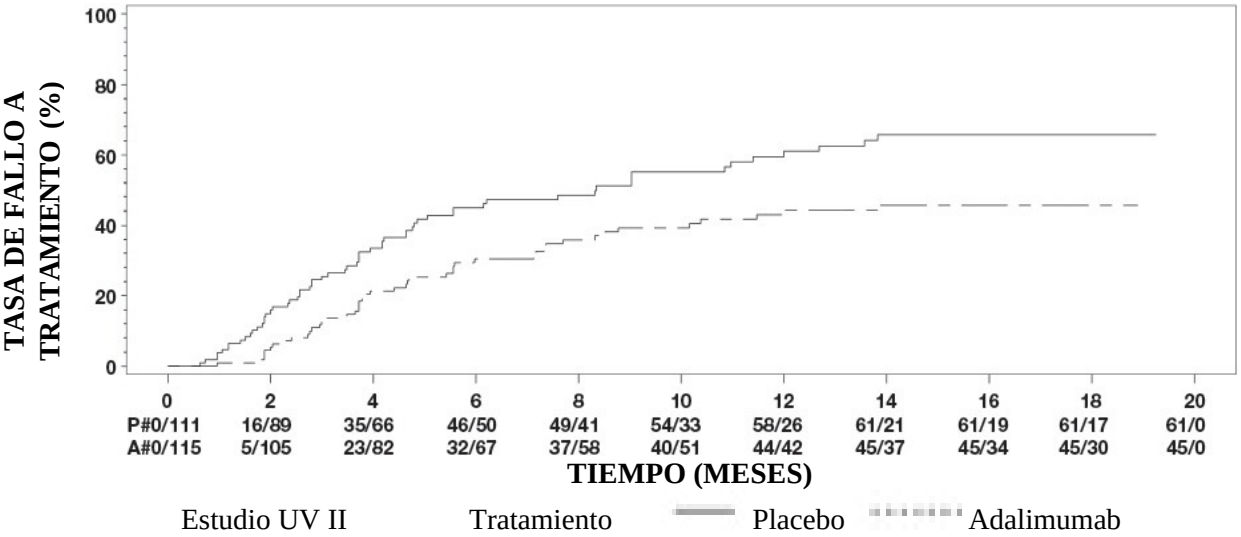
[a] HR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

[b] Valor p bilateral del test Log Rank.

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

Figura 2. curvas de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo a tratamiento en o después de la Semana 6 (estudio UV I) o de la Semana 2 (estudio UV II)





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

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

De los 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a una cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74%) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) presentaron inactividad (sin lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la CA ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg al día, y 178 (66,2 %) presentaron inactividad sin esteroides. La BCVA se mejoró o se mantuvo (< 5 letras de deteriodo) en el 88,6 % de los ojos en la Semana 78. Los datos más allá de la Semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. Generalmente, entre los pacientes que interrumpieron el

estudio, el 18 % fue debido a acontecimientos adversos, y el 8 % fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

Calidad de Vida

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

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de adalimumab en dos estudios (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 poliartritis positiva y oligoartritis extendida).

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En la fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el MTX al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o prednisona (≤ 0,2 mg/kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 25.

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

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

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

tratamiento o en la exacerbación de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser reclutados en la fase de extensión abierta.

Tabla 26. Respuesta ACR-pediátrico 30 en el estudio de AIJ

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

[a] Respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la Semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo.

[b] p = 0,015

[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

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

En las Semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5% y del 90,0%, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. Las proporciones de sujetos 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 un máximo de 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis asociada a entesitis

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

Psoriasis pediátrica en placas

La eficacia de adalimumab se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado de 114 pacientes pediátricos desde los 4 años de edad con psoriasis crónica en placas grave (definida por una valoración global del médico (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 o una BSA > 20% o > 10% con lesiones muy gruesas o con una respuesta del índice de gravedad y área de psoriasis (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 o ≥ 10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico y helioterapia o fototerapia.

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

Tabla 27. Resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas

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

[a] MTX = metotrexato

[b] p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

[c] p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (es decir, 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 estudio doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones de 52,6% (10 de 19 pacientes).

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

Hidradenitis supurativa en adolescentes

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a dosis bajas o a dosis estándar que se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28. Régimen de mantenimiento

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

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la Tabla 29. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 30.

Tabla 29. Estudio de EC pediátrica
PCDAI Remisión y respuesta clínica

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

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

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

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

[1] valor p para la comparación Dosis estándar *versus* Dosis bajas.

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

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

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 la velocidad de crecimiento.

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

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

Colitis ulcerosa pediátrica

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

con un tratamiento anti-TNF anterior. Los pacientes que recibían corticoesteroides durante la inscripción pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoesteroides después de la Semana 4.

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

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

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

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

Resultados de eficacia

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

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

Tabla 31. Remisión clínica según PMS a las 8 semanas

	Adalimumab[a] Máximo de 160 mg en la Semana 0/placebo en la Semana 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] Máximo de 160 mg en la Semana 0 y en la Semana 1** N = 47
Remisión clínica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

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

[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0 y en la Semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2

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

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

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

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

Tabla 32. Resultados de eficacia a las 52 semanas

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

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

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

[c] En pacientes con tratamiento concomitante de corticoesteroides en el inicio

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

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

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

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

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0, placebo en la Semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0 y en la Semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[c] Sin incluir la dosis de inducción en régimen abierto de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la Semana 0 y la Semana 1 y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la Semana 4 y la Semana 6
Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la Semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación
Nota 3: Los pacientes sin valores en Semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la Semana 52.

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

Calidad de vida

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

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

Uveítis pediátrica

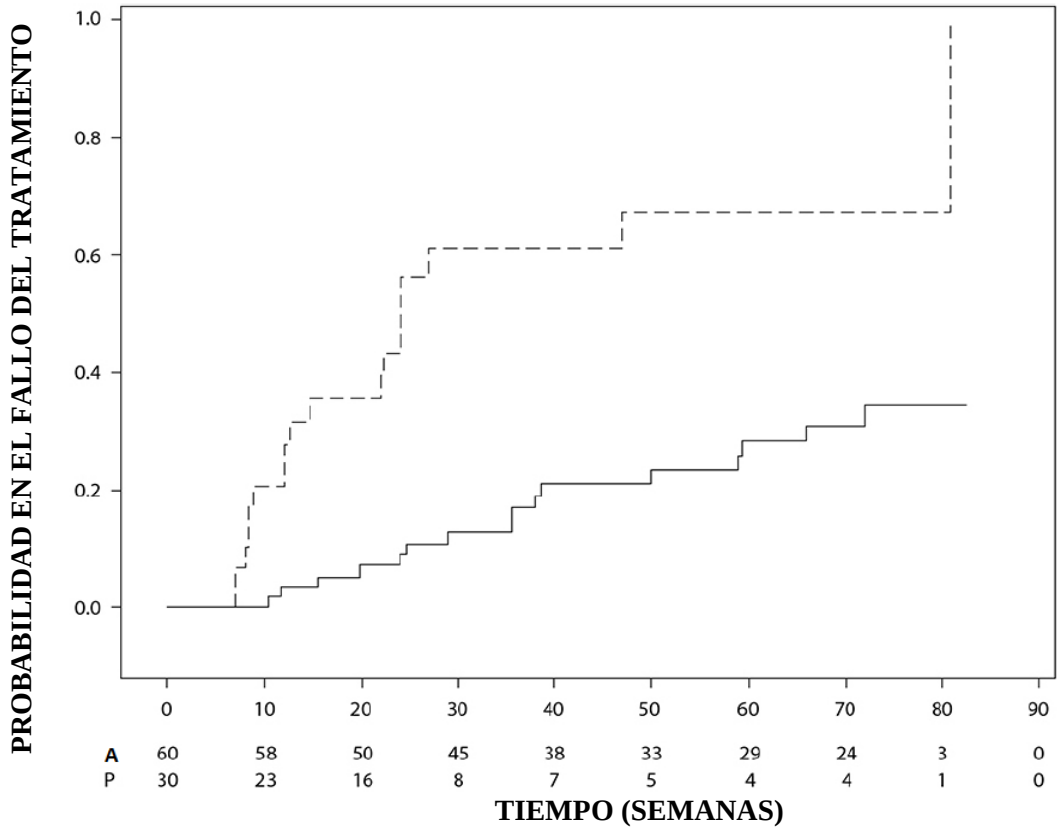
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron resistentes a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, 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 primaria fue el "tiempo hasta el fallo del tratamiento". Los criterios determinantes del fallo del tratamiento 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 de la prueba de rango logarítmico). 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); **A = Adalimumab** (Número en riesgo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Debido a que la exposición a adalilumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.

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

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

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

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

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

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

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

una dosis de carga en niños menores de 6 años. Las exposiciones predichas indican que, en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

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

Relación exposición-respuesta en la población pediátrica

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

Se establecieron las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica grave para el PASI 75 y la PGA de sin lesiones o mínimas lesiones, respectivamente. El PASI 75 y la PGA de sin lesiones o mínimas lesiones aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab, ambas con un EC50 aparente similar de aproximadamente 4,5 μg/ml (IC 95 % 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1 300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia renal o hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido adípico
Manitol (E 421)
Polisorbato 80 (E 433)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) (E 507)
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) (E 524)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

La jeringa precargada/pluma precargada de Hefiya se puede almacenar a una temperatura maxima de 25 ºC durante un periodo de hasta 42 días. La jeringa precargada/pluma precargada se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 42 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,2 ml en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con un tapón de caucho (goma de bromobutilo) y una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico.

Envase de 2 jeringas precargadas

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,4 ml en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con un tapón de caucho (goma de bromobutilo) y una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector automático de la aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico.

Envases de 1 y 2 jeringas precargadas en un blíster
Envase múltiple con 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas en un blíster

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 0,4 ml en una jeringa precargada de un solo uso acoplada a una pluma de forma triangular con ventana transparente y etiqueta. La jeringa del interior de la pluma es de vidrio de tipo I con aguja de acero inoxidable del calibre 29, capuchón de aguja interior de caucho (elastómero termoplástico) y tapón de caucho (goma de bromobutilo).

Envases de 1, 2 y 4 plumas precargadas
Envase múltiple con 6 (3 envases de 2) plumas precargadas

Hefiya 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,8 ml en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con un tapón de caucho (goma de bromobutilo) y una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector automático de la aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico.

Envases de 1 y 2 jeringas precargadas en un blíster

Hefiya 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 0,8 ml en una jeringa precargada de un solo uso acoplada a una pluma de forma triangular con ventana transparente y etiqueta. La jeringa del interior de la pluma es de vidrio de tipo I con aguja de acero inoxidable del calibre 29, capuchón de aguja interior de caucho (elastómero termoplástico) y tapón de caucho (goma de bromobutilo).

Envases de 1, 2 y 3 plumas precargadas

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.

Las instrucciones de uso completas figuran en el prospecto, sección 7, “Instrucciones de uso”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precagargada

EU/1/18/1287/019

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precagargada

EU/1/18/1287/012
EU/1/18/1287/013
EU/1/18/1287/014

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/18/1287/015
EU/1/18/1287/016
EU/1/18/1287/017
EU/1/18/1287/018

Hefiya 80 mg solución inyectable en jeringa precagargada

EU/1/18/1287/008
EU/1/18/1287/009

Hefiya 80 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/18/1287/010
EU/1/18/1287/011
EU/1/18/1287/020

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

Fecha de la primera autorización: 26/julio/2018
Fecha de la última renovación: 6/febrero/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Eslovenia

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

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

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

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
20 mg/0,4 ml
2 jeringas precargadas

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.
No congelar.

Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/007 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 20 mg/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TEXTO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 20 mg inyectable
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANDOZ

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5 OTROS

SC
20 mg/0,4 ml

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 20 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,4 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada de 0,2 ml contiene 20 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
20 mg/0,2 ml

2 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

Abrir aquí

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/019 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 20 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,2 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 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: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 ml/0,8 ml

1 jeringa precargada

2 jeringas precargadas

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.
No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/001 1 jeringa precargada
EU/1/18/1287/002 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 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: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,8 ml

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

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.
No congelar.

Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/003 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERIOR ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 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: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,8 ml

2 jeringas precargadas

Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

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.
No congelar.

Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/003 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TEXTO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg inyectable
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANDOZ

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5 OTROS

SC
40 mg/0,8 ml

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,8 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 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: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,8 ml

1 pluma precargada (SensoReady)

2 plumas precargadas (SensoReady)

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.
No congelar.

Mantener la pluma precargada 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/004 1 pluma precargada
EU/1/18/1287/005 2 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 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: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,8 ml

Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) plumas precargadas (SensoReady)

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.
No congelar.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/006 6 plumas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERIOR DE ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 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: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,8 ml

2 plumas precargadas (SensoReady)

Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

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.
No congelar.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/006 6 plumas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,8 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,4 ml

1 jeringa precargada
2 jeringas precargadas

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.
No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/012 1 jeringa precargada
EU/1/18/1287/013 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,4 ml

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

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.
No congelar.

Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/014 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERIOR ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,4 ml

2 jeringas precargadas
Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

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.
No congelar.

Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/014 6 jeringas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TEXTO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg inyectable
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANDOZ

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5 OTROS

SC
40 mg/0,4 ml

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,4 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,4 ml

1 pluma precargada (SensoReady)

2 plumas precargadas (SensoReady)
4 plumas precargadas (SensoReady)

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.
No congelar.

Mantener la pluma precargada 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/015 1 pluma precargada
EU/1/18/1287/016 2 plumas precargadas
EU/1/18/1287/017 4 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,4 ml

Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) plumas precargadas (SensoReady)

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.
No congelar.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/018 6 plumas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERIOR DE ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
40 mg/0,4 ml

2 plumas precargadas (SensoReady)

Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

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.
No congelar.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/018 6 plumas precargadas (3 envases de 2)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,4 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 80 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada de 0,8 ml contiene 80 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
80 mg/0,8 ml

1 jeringa precargada
2 jeringas precargadas

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.
No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Mantener las jeringas 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/008 1 jeringa precargada
EU/1/18/1287/009 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TEXTO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 80 mg inyectable
adalimumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANDOZ

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5 OTROS

SC
80 mg/0,8 ml

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 80 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,8 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hefiya 80 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada de 0,8 ml contiene 80 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido adípico, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
80 mg/0,8 ml

1 pluma precargada (SensoReady)
2 plumas precargadas (SensoReady)
3 plumas precargadas (SensoReady)

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.
No congelar.

Mantener la pluma precargada 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1287/010 1 pluma precargada
EU/1/18/1287/011 2 plumas precargadas
EU/1/18/1287/020 3 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Hefiya 80 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 OTROS

0,8 ml

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab
20 mg/0,4 ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante.
- 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 de que su hijo empiece a usar Hefiya y durante el tratamiento con Hefiya. Conserve esta tarjeta de información para el paciente con usted o con su hijo durante su tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última inyección de su hijo de Hefiya.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente asu hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte 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 Hefiya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hefiya
3. Cómo usar Hefiya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hefiya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

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

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- psoriasis pediátrica en placas,
- enfermedad de Crohn pediátrica,
- uveítis pediátrica no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

<u>Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis</u>

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

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Hefiya 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 recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Hefiya se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn moderada a grave en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años.

Su hijo puede ser tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, su hjo recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Uveítis pediátrica no infecciosa

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya se utiliza para tratar a niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Su hijo puede ser tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, su hjo recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si su hijo es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si su hijo padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de que su hijo muestre síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).

- Si su hijo padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si su hijo 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 Hefiya.

Reacción alérgica

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

Infección

- Si su hijo 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de los pulmones de su hijo. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que su hijo muestre síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico examinará a su hijo en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Hefiya. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo los antecedentes médicos y pruebas de diagnóstico (por ejemplo, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina) de su hijo. La realización y resultados de estas pruebas se debe anotar en la tarjeta de información para el paciente de su hijo. Es muy importante que informe a su médico en caso de que su hijo haya padecido tuberculosis o haya estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si su hijo ha recibido 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/infección recurrente

- Informe a su médico si su hijo ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son frecuentes.

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

Procedimientos dentales o cirugía

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

Enfermedad desmielinizante

- Si su hijo 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 él/ella debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si él/ella tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus, que provocan enfermedades y no se deben administrar durante el tratamiento con Hefiya por si causan infecciones. Consulte con su médico antes de la administración a su hijo de cualquier tipo de vacuna. Se recomienda, si es posible, que los niños reciban todas las vacunas programadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hefiya.
  Si su hija recibe Hefiya mientras está embarazada, el bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que ella haya recibido de Hefiya durante su embarazo. Es importante que informe al médico del bebé y a otros profesionales sanitarios de que su hija ha usado Hefiya durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si el bebé debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si su hijo ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si su hijo padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de la insuficiencia cardiaca. En caso de que su hijo presente 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si su hijo 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 TNFα. Las personas con artritis reumatoide de

grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si su hijo está en tratamiento con Hefiya, 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 su hijo está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hefiya.

- Se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Otros medicamentos y Hefiya

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

Hefiya 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 (AINEs).

Su hijo no debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Su hija debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hefiya.
- Si su hija está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.
- Si su hija utiliza Hefiya mientras está embarazada, el bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir una infección.

- Es importante que informe al médico del bebé y a otros profesionales sanitarios de que su hija ha usado Hefiya durante el embarazo antes de que el bebé reciba cualquier vacuna (para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

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

3. Cómo usar Hefiya

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

Hefiya está disponible como pluma de 40 mg y como jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg para que los pacientes se administren una dosis de 20 mg o 40 mg completa.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños, adolescentes desde 2 años de edad con un peso de entre 10 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños, adolescentes desde 6 años de edad con un peso de entre15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Psoriasis pediátrica en placas		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de entre 15 kg y menos de 30 kg	Una primera dosis de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Uveítis pediátrica no infecciosa		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas junto con metotrexato	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas junto con metotrexato	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, “Instrucciones de uso”.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que su hijo ha recibido más medicación de la necesaria. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

Si olvida administrarle a su hijo una inyección, debe inyectarle la siguiente dosis de Hefiya tan pronto como lo recuerde. Después administre a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Hefiya

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con el médico de su hijo. Los síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:
- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil al hacer ejercicio o al estar tumbado o hinchazón de pies.

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

Los siguientes efectos adversos 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);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;

- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;

- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;

- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

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

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de “CAD” o “EXP”. 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 21 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 21 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera, y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada jeringa precargada contiene 20 mg de adalimumab en 0,4 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hefiya contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 20 mg solución inyectable (inyección) en jeringa precargada para uso pediátrico se suministra como 0,4 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector de aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico, con 0,4 ml de solución.

Caja con 2 jeringas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hefiya con la jeringa precargada antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su jeringa precargada de un solo uso de Hefiya, con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

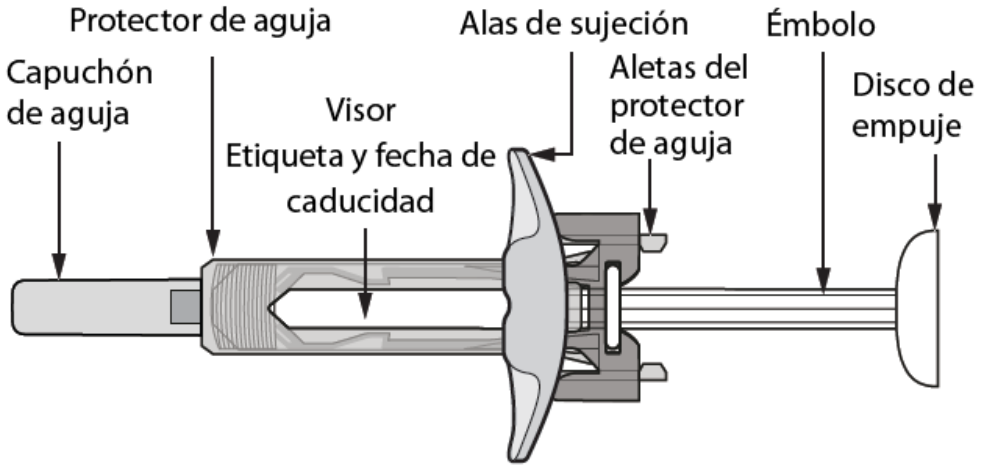


Figura A: Jeringa precargada de Hefiya con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

Es importante que:

- **No abra** la caja exterior hasta que esté listo para usar la jeringa.
- **No use** la jeringa si los precintos del blíster están rotos, ya que su uso podría no ser seguro.
- **No deje nunca** la jeringa sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- Si se le cae la jeringa, **no la utilice** si presenta daños o si se ha caído sin el capuchón de la aguja puesto.
- **No quite** el capuchón de la aguja hasta justo antes de administrar la inyección.
- Tenga cuidado de **no tocar** las aletas del protector de aguja antes de usar la jeringa. Tocarlas puede provocar que el protector se active demasiado pronto. **No extraiga** las alas de sujeción antes de la inyección.
- Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hefiya 15-30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice las jeringas.** Ver **"4. Eliminación de jeringas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Conservación de Hefiya

- Conserve la caja exterior de las jeringas en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC.

- Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 21 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 21 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.
- Mantenga las jeringas en el embalaje original hasta que esté listo para usarlas a fin de protegerlas de la luz.
- No someta a las jeringas a calor o frío extremos.
- No congelar las jeringas.

Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja incluye:
- Jeringa/s precargada/s de Hefiya (ver *Figura A*). Cada jeringa contiene 20 mg/0,4 ml de Hefiya.

La caja no incluye (ver *Figura B*):
- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes

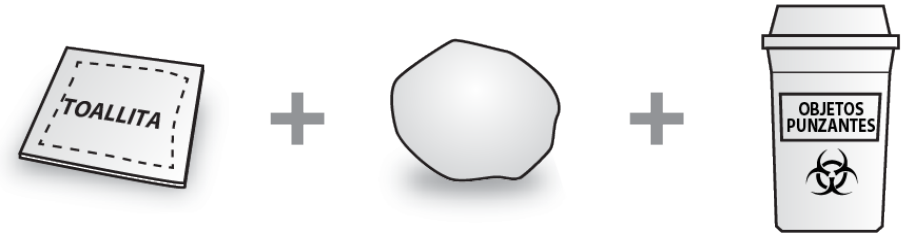


Figura B: artículos que no se incluyen en la caja

Ver **“4. Eliminación de jeringas usadas”** al final de estas instrucciones de uso.

Antes de la inyección

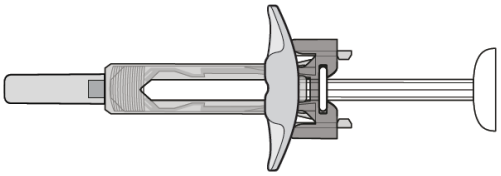


Figura C: el protector de aguja no está activado; la jeringa está lista para usarse

- En esta configuración, el protector de aguja **NO ESTÁ ACTIVADO**.
- La jeringa está lista para usarse (ver *Figura C*).

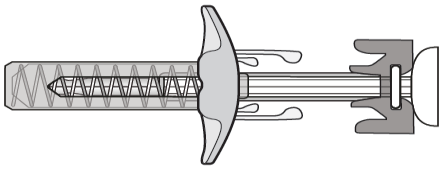


Figura D: el protector de aguja está activado; no utilizar

- En esta configuración, el protector de aguja **ESTÁ ACTIVADO**.
- **NO USAR** la jeringa (ver *Figura D*).

Preparación de la jeringa

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque de la nevera el blíster que contiene la jeringa y déjelo sin abrir sobre la superficie de trabajo durante unos 15-30 minutos a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Saque la jeringa del blíster.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. No la use si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- No utilice la jeringa si está rota o si el protector de aguja está activado. Devuelva a la farmacia la jeringa y el envase que la contenía.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la jeringa. No utilice la jeringa una vez superada la fecha de caducidad.

Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.

1. Elección de la zona de inyección:

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver Figura E).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- No se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis, NO se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

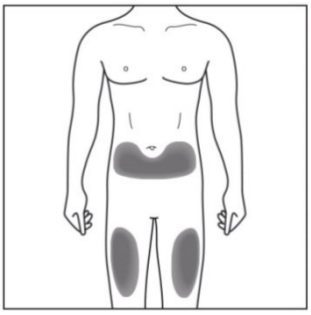


Figura E: elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver *Figura F*).
- No toque la zona limpia antes de la inyección.

Figura F: limpie la zona de inyección

3. Administración de la inyección:

- Tire con cuidado del capuchón de la aguja en posición recta para extraerlo de la jeringa (ver *Figura G*).
- Deseche el capuchón.
- Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.

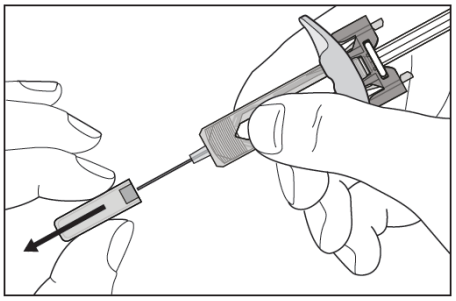


Figura G: extraiga el capuchón de la aguja

- Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (ver *Figura H*).
- Inserte la aguja en la piel tal como se muestra
- .Empuje la aguja hasta el fondo para asegurarse de que se pueda administrar todo el medicamento.

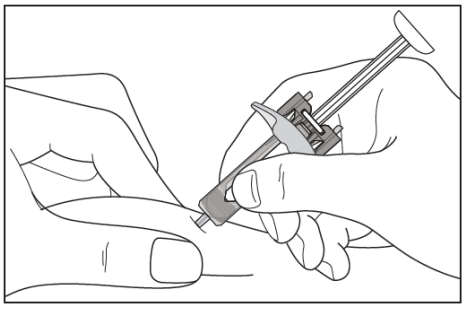


Figura H: inserte la aguja

- Sujete la jeringa tal como se muestra (ver *Figura I*).
- Presione lentamente el émbolo hasta que alcance el tope, de forma que el disco de empuje del émbolo quede totalmente entre las aletas del protector de aguja.
- Mantenga el émbolo presionado por completo mientras sujeta la jeringa sin que se mueva durante 5 segundos.

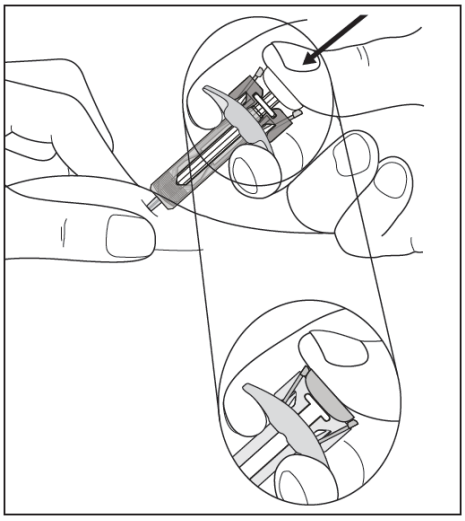


Figura I: sujete la jeringa

- **Mantenga el émbolo completamente presionado** mientras extrae con cuidado la aguja de la zona de inyección en posición recta y permite que salga de la piel (ver *Figura J).*

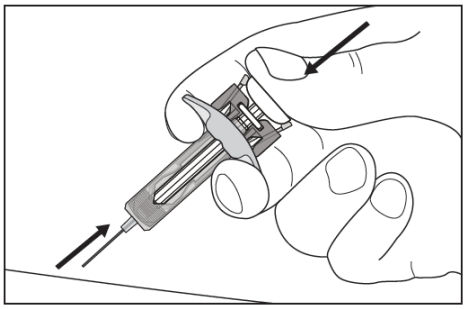


Figura J: extraiga la aguja en posición recta

- Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector de seguridad de la aguja cubra automáticamente la aguja que queda al descubierto (ver *Figura K*).
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

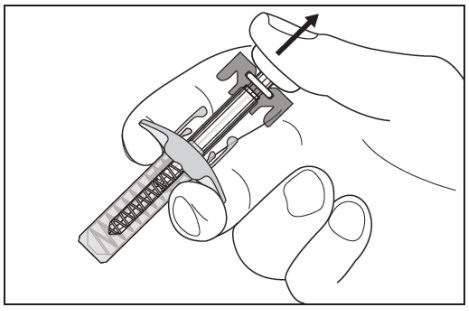


Figura K: suelte el émbolo lentamente

4. Eliminación de jeringas usadas:

- Deseche la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las agujas ni las jeringas usadas.
- 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. 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.

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab
20 mg/0,2 ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante.
- 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 de que su hijo empiece a usar Hefiya y durante el tratamiento con Hefiya. Conserve esta **tarjeta de información para el paciente** con usted o con su hijo durante su tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la última inyección de su hijo de Hefiya.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente asu hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte 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 Hefiya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hefiya
3. Cómo usar Hefiya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hefiya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

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

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- psoriasis pediátrica en placas,
- enfermedad de Crohn pediátrica,
- uveítis pediátrica no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

<u>Artritis idiopática juvenil poliarticular</u>

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos

modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, los pacientes recibirán Hefiya para tratar su artritis idiopática poliarticular.

Artritis asociada a entesitis

La artritis asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y lugares donde los tendones se unen con los huesos.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis asociada a entesitis en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, los pacientes recibirán Hefiya para tratar su artritis asociada a entesitis.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Hefiya 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 recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Hefiya se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn moderada a grave en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años.

Su hijo puede ser tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, su hjo recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Uveítis pediátrica no infecciosa

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya se utiliza para tratar a niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Su hijo puede ser tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, su hjo recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si su hijo es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si su hijo padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de que su hijo muestre síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).

- Si su hijo padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si su hijo 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 Hefiya.

Reacción alérgica

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

Infecciones

- Si su hijo 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de los pulmones de su hijo. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que su hijo muestre síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

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

Viajes/infección recurrente

- Informe a su médico si su hijo ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son muy frecuentes.

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

Procedimientos dentales o cirugía

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

Enfermedad desmielinizante

- Si su hijo 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 él/ella debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si él/ella tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus, que provocan enfermedades y no se deben administrar durante el tratamiento con Hefiya por si causan infecciones. Consulte con su médico antes de la administración a su hijo de cualquier tipo de vacuna. Se recomienda, si es posible, que los niños reciban todas las vacunas programadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hefiya.
  Si su hija recibe Hefiya mientras está embarazada, el bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que ella haya recibido de Hefiya durante su embarazo. Es importante que informe al médico del bebé y a otros profesionales sanitarios de que su hija ha usado Hefiya durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si el bebé debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si su hijo ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si su hijo padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de la insuficiencia cardiaca. En caso de que su hijo presente 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si su hijo 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 TNFα. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si su hijo está en tratamiento con Hefiya, 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 su hijo está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hefiya.

- Se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Otros medicamentos y Hefiya

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

Hefiya 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 (AINEs).

Su hijo no debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Su hija debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hefiya.
- Si su hija está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.

- Si su hija utiliza Hefiya mientras está embarazada, el bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir una infección.
- Es importante que informe al médico del bebé y a otros profesionales sanitarios de que su hija ha usado Hefiya durante el embarazo antes de que el bebé reciba cualquier vacuna (para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,2 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Hefiya

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

Las dosis recomendadas de Hefiya en cada uno de los usos aprobados se muestran en la siguiente tabla. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hefiya si su hijo necesita una dosis diferente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños, adolescentes desde 2 años de edad con un peso de entre 10 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños, adolescentes desde 6 años de edad con un peso de entre15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Psoriasis pediátrica en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No procede

Psoriasis pediátrica en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de entre 15 kg y menos de 30 kg	Una primera dosis de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg seguida de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg seguida de 80 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Uveítis pediátrica no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 40 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, **"Instrucciones de uso"**.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que su hijo ha recibido más medicación de la necesaria. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

Si olvida administrarle a su hijo una inyección, debe inyectarle la siguiente dosis de Hefiya tan pronto como lo recuerde. Después administre a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Hefiya

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con el médico de su hijo. Los síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:
- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil al hacer ejercicio o al estar tumbado o hinchazón de pies.

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

Los siguientes efectos adversos 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);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;

- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión de nervio);

- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;

- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

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

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos
Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de “CAD” o “EXP”. 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera, y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada jeringa precargada contiene 20 mg de adalimumab en 0,2 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hefiya contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 20 mg solución inyectable (inyección) en jeringa precargada para uso pediátrico se suministra como 0,2 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico, con 0,2 ml de solución.

Envase con 2 jeringas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hefiya con la jeringa precargada unidosis antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su jeringa precargada de un solo uso de Hefiya

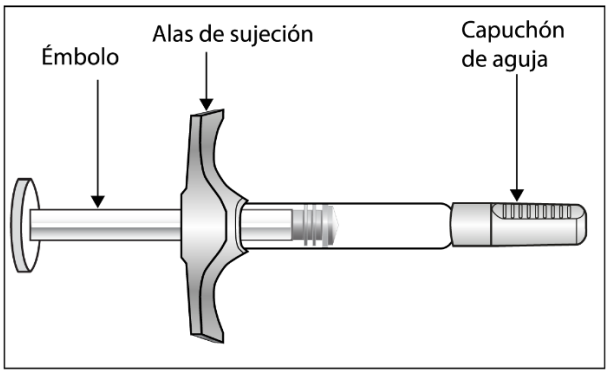


Figura A: jeringa precargada de Hefiya

Es importante que:
• **No use** la jeringa precargada si el precinto del cartonaje exterior está roto, ya que su uso podría no ser seguro. • **No abra** el cartonaje hasta que esté listo para utilizar la jeringa precargada de Hefiya. • **No deje nunca** la jeringa precargada sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla. • Si se le cae la jeringa, **no la utilice** si presenta daños o si se ha caído sin el capuchón de la aguja puesto. • **No quite** el capuchón de la aguja hasta justo antes de administrar la inyección. • Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hefiya 15-30 minutos después de sacarlo de la nevera. • Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice las jeringas.** Ver **"4. Eliminación de jeringas usadas"** al final de estas instrucciones de uso. • Pida a su profesional sanitario o de enfermería que le aconsejen sobre el lugar y la técnica de inyección adecuados si tiene un peso bajo o va a administrar la inyección a un niño.

Conservación de la jeringa precargada de Hefiya

- Conserve las jeringas precargadas de **Hefiya** en el envase original para protegerlas de la luz.
- Conserve la caja de las jeringas precargadas en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC.
- Si fuera necesario (por ejemplo, si está de viaje), puede almacenar las jeringas precargadas a una temperatura ambiente de hasta 25 ºC durante un periodo máximo de 42 días.
- Deseche las jeringas precargadas que se hayan almacenado a temperatura ambiente durante más de 42 días.
- Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.
- **No** someta a las jeringas precargadas a calor o frío extremos.
- **No** congelar las jeringas precargadas.
- **No utilice** las jeringas precargadas después de la fecha de caducidad del envase o de la etiqueta de la jeringa. Si se ha alcanzado la fecha de caducidad, devuelva todo a la farmacia.

Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja de la jeringa precargada incluye:

- 2 jeringas precargadas de Hefiya (ver ***Figura A***). Cada jeringa precargada contiene 20 mg/0,2 ml de adalimumab.

La caja de las jeringas precargadas de Hefiya no incluye (ver ***Figura B***):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes; ver sección **"4. Eliminación de jeringas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.
- Apósito adhesivo

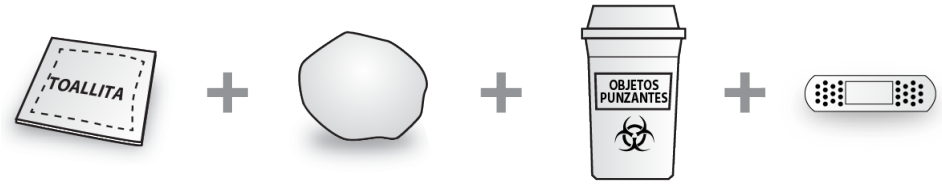


Figura B*:* artículos que no se incluyen en la caja

Preparación de la jeringa precargada

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque de la nevera la jeringa precargada y déjelo sobre la superficie de trabajo durante unos 15-30 minutos a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Saque la jeringa precargada de la caja y examínela. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. No la use si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- No utilice la jeringa precargada si está rota. Devuelva a la farmacia todo el envase del producto.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la jeringa precargada. No utilice la jeringa precargada una vez superada la fecha de caducidad.

Si la jeringa precargada no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.

1. Elección de la zona de inyección:

La zona de inyección es el lugar del cuerpo donde va a inyectar la jeringa precargada de **Hefiya**.

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver ***Figura C***).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- **No** se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas.

Si padece psoriasis, **no** se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

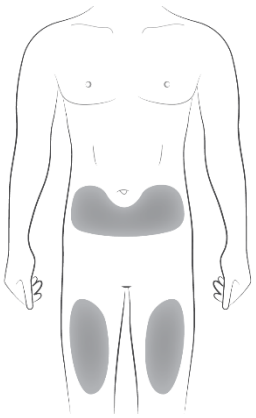


Figura C: elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Cuando esté listo para utilizar la jeringa precargada, lávese concienzudamente las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver ***Figura D***).
- No toque de nuevo esta zona antes de administrar la inyección. Deje que la piel se seque antes de administrar la inyección y no sople ni abanique la zona limpia.

Figura D: limpie la zona de inyección

3. Administración de la inyección:

- Tire con cuidado del capuchón de la aguja en posición recta para extraerlo de la jeringa (ver ***Figura E***).
- Deseche el capuchón.
- Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.

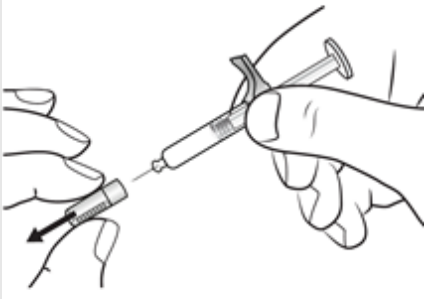


Figura E: extraiga el capuchón de la aguja

- Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (ver ***Figura F***).
- Inserte la aguja en la piel con un **ángulo de 45°,** tal como se muestra (ver ***Figura F***).

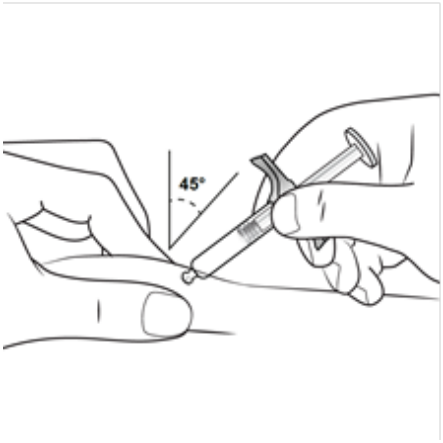


Figura F: inserte la aguja

- Sujete la jeringa tal como se muestra (ver ***Figura G***).
- Presione **lentamente** el émbolo **hasta que alcance el tope**.
- Mantenga el émbolo presionado por completo mientras sujeta la jeringa sin que se mueva durante 5 segundos.
- Extraiga con cuidado la aguja de la zona de inyección en posición recta y permita que salga de la piel. Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. **No** frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

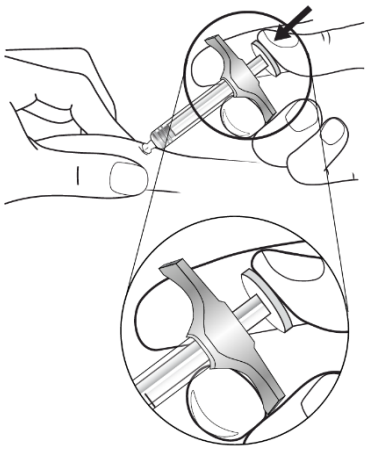


Figura G: Presione el émbolo

4. Eliminación de jeringas precargadas usadas:

- Deseche la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las agujas ni las jeringas usadas.
- 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. 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.

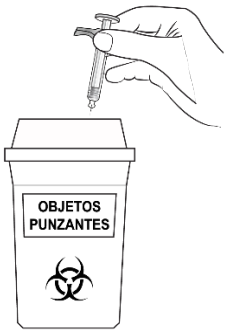


Figura H: Eliminación de la jeringa precargada usada

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab
40 mg/0,8 ml

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 Hefiya.
  Conserve esta tarjeta de información para el paciente durante su tratamiento y durante los 4 meses siguientes a su última inyección (o la de su hijo) de Hefiya.
- 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 Hefiya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya
3. Cómo usar Hefiya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hefiya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

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

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa y
- uveítis no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hefiya para tratar su artritis reumatoide.

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

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

Habitualmente, Hefiya se usa junto con metotrexato. Si su médico considera que el metotrexato no es apropiado, Hefiya 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 normalmente aparecen por primera vez en la infancia.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, los pacientes recibirán Hefiya 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.

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

Hefiya se utiliza para tratar la psoriásis en placas de moderada a grave en adultos. Hefiya 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 recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

Artritis psoriásica

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

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

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

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

Hefiya se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad. Hefiya 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 funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hefiya.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

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

Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Hefiya se utiliza para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años de edad. Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hefiya 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. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya 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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver "Advertencias y precauciones").

- 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 Hefiya.

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 Hefiya 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Hefiya. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo sus antecedentes médicos y pruebas de diagnóstico (por ejemplo, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas se debe anotar en su tarjeta de información para el paciente. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido 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/infección recurrente

- Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son frecuentes.

- 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 tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el 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 el VHB puede poner en peligro su vida.

Edad superior a 65 años

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

Procedimientos dentales o cirugía

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

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 Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

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

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten 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 TNFα. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hefiya 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 Hefiya.

- Se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible, su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Hefiya.
- No administre Hefiya a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Otros medicamentos y Hefiya

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

Hefiya 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 (AINEs).

No debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. 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 Hefiya.
- 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.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.

- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hefiya mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir una infección.
- Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hefiya durante el embarazo antes de que el bebé reciba cualquier vacuna (para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

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

3. Cómo usar Hefiya

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

Hefiya está disponible como pluma de 40 mg y como jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg para que los pacientes se administren una dosis de 20 mg o 40 mg completa.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg en semanas alternas como dosis única	En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hefiya. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Hefiya puede administrarse solo. Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hefiya, su médico puede decidir darle 40 mg de Hefiya cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede

Niños, adolescentes desde 2 años de edad con un peso de entre 10 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia debe se tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de entre15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Psoriasis		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis 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 primera dosis.	Debe continuar inyectándose Hefiya durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Psoriasis pediátrica en placas		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de entre 15 kg y menos de 30 kg	Una primera dosis de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Hidradenitis supurativa		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en el mismo día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas, según se lo haya recetado su médico.	Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.
Adolescentes desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por 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 esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) inicialmente, 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 80 mg en semanas alternas (como dos inyecciones de 40 mg por día).	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 80 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 40 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita

Uveítis no infecciosa		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	En la uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de Hefiya. Hefiya también se puede administrar solo. Debe continuar inyectándose Hefiya durante el tiempo que le haya indicado su médico.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, “Instrucciones de uso”.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente se inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

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

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:
- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil al hacer ejercicio o al estar tumbado o hinchazón de pies.

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

Los siguientes efectos adversos 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);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;

- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

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

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de "CAD" o "EXP". 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 21 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 21 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera, y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 "Hefiya contiene sodio").

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 40 mg solución inyectable (inyección) en jeringa precargada se suministra como 0,8 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector de aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico, con 0,8 ml de solución.

Cajas con 1 y 2 jeringas precargadas de Hefiya.
Cajas de envases múltiples con6 (3 envases de 2) jeringas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hefiya con la jeringa precargada antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su jeringa precargada de un solo uso de Hefiya, con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

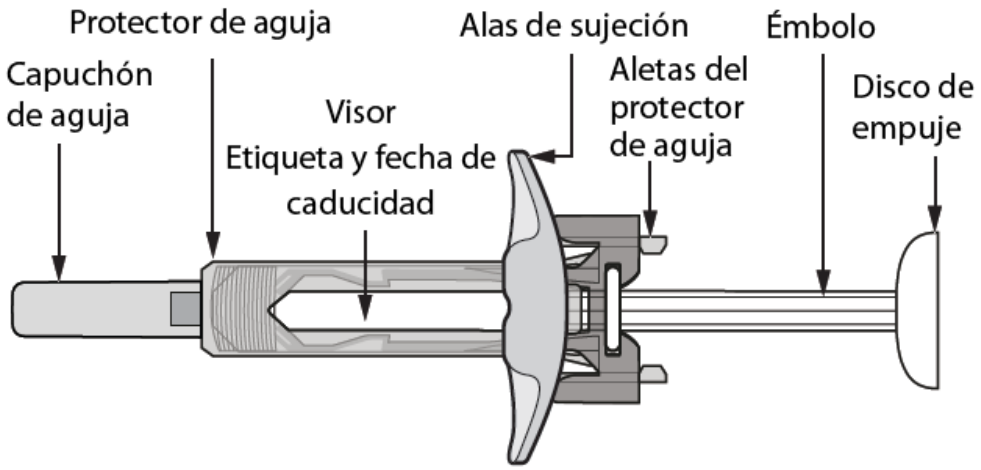


Figura A: Jeringa precargada de Hefiya con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

Es importante que:

- **No abra** la caja exterior hasta que esté listo para usar la jeringa.
- **No use** la jeringa si los precintos del blíster están rotos, ya que su uso podría no ser seguro.
- **No deje nunca** la jeringa sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- Si se le cae la jeringa, **no la utilice** si presenta daños o si se ha caído sin el capuchíón de la aguja puesto.
- **No quite** el capuchón de la aguja hasta justo antes de administrar la inyección.
- Tenga cuidado de **no tocar** las aletas del protector de aguja antes de usar la jeringa. Tocarlas puede provocar que el protector se active demasiado pronto. **No extraiga** las alas de sujeción antes de la inyección.
- Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hefiya 15-30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice las jeringas.** Ver **"4. Eliminación de jeringas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Conservación de Hefiya

- Conserve la caja exterior de las jeringas en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC.
- Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 21 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 21 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.
- Mantenga las jeringas en el embalaje original hasta que esté listo para usarlas a fin de protegerlas de la luz.
- No someta a las jeringas a calor o frío extremos.
- No congelar las jeringas.

Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja incluye:
- Jeringa/s precargada/s de Hefiya (ver *Figura A*). Cada jeringa contiene 40 mg/0,8 ml de Hefiya.

La caja no incluye (ver *Figura B*):
- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes

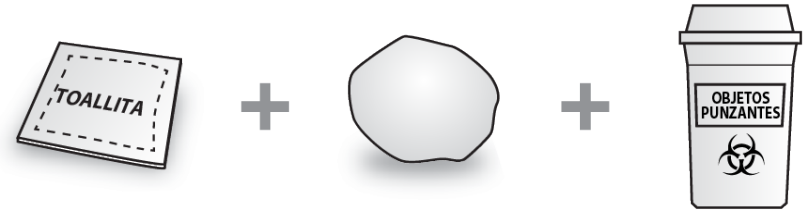


Figura B: artículos que no se incluyen en la caja

Ver **"4. Eliminación de jeringas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Antes de la inyección

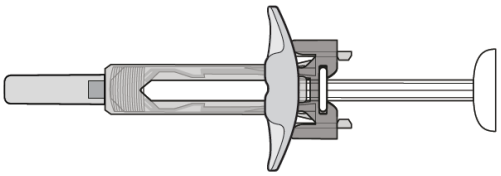


Figura C: el protector de aguja no está activado; la jeringa está lista para usarse

- En esta configuración, el protector de aguja **NO ESTÁ ACTIVADO**.
- La jeringa está lista para usarse (ver *Figura C*).

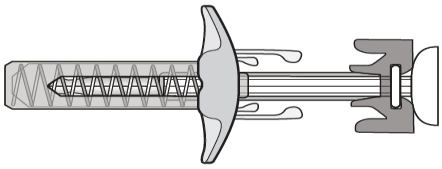


Figura D: el protector de aguja está activado; no utilizar

- En esta configuración, el protector de aguja **ESTÁ ACTIVADO**.
- **NO USAR** la jeringa (ver *Figura D*).

Preparación de la jeringa
- Para que la inyección resulte más cómoda, saque de la nevera el blíster que contiene la jeringa y déjelo sin abrir sobre la superficie de trabajo durante unos 15-30 minutos a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Saque la jeringa del blíster.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. No la use si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- No utilice la jeringa si está rota o si el protector de aguja está activado. Devuelva a la farmacia la jeringa y el envase que la contenía.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la jeringa. No utilice la jeringa una vez superada la fecha de caducidad.

Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.

1. Elección de la zona de inyección:

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver Figura E).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- No se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis, NO se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

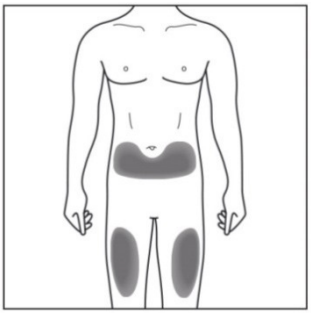


Figura E: elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver *Figura F*).
- No toque la zona limpia antes de la inyección.

Figura F: limpie la zona de inyección

3. Administración de la inyección:

- Tire con cuidado del capuchón de la aguja en posición recta para extraerlo de la jeringa (ver *Figura G*).
- Deseche el capuchón.
- Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.

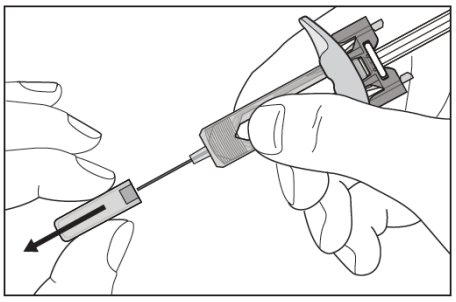


Figura G: extraiga el capuchón de la aguja

- Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (ver *Figura H*).
- Inserte la aguja en la piel tal como se muestra.
- Empuje la aguja hasta el fondo para asegurarse de que se pueda administrar todo el medicamento.

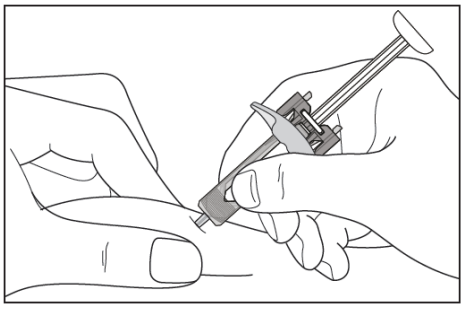


Figura H: inserte la aguja

- Sujete la jeringa tal como se muestra (ver *Figura I*).
- Presione lentamente el émbolo hasta que alcance el tope, de forma que el disco de empuje del émbolo quede totalmente entre las aletas del protector de aguja.
- Mantenga el émbolo presionado por completo mientras sujeta la jeringa sin que se mueva durante 5 segundos.

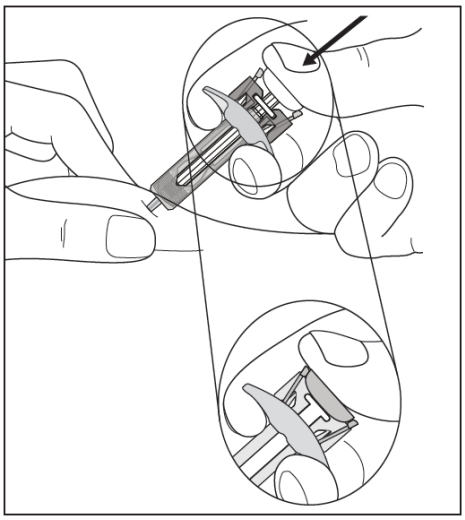


Figura I: sujete la jeringa

- **Mantenga el émbolo completamente presionado** mientras extrae con cuidado la aguja de la zona de inyección en posición recta y permite que salga de la piel (ver *Figura J).*

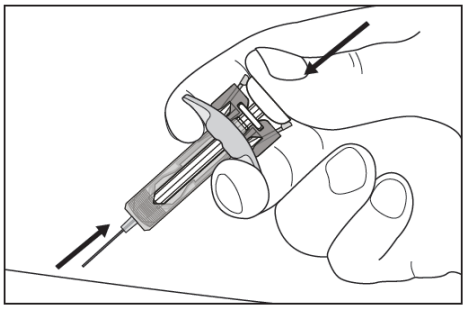


Figura J: extraiga la aguja en posición recta

- Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector de seguridad de la aguja cubra automáticamente la aguja que queda al descubierto (ver *Figura K*).
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

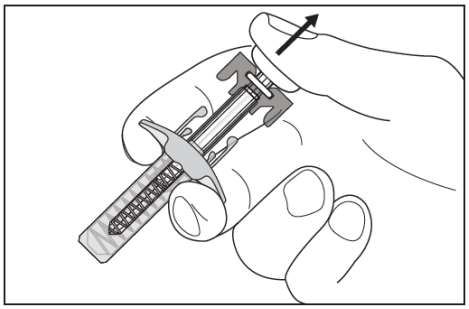


Figura K: suelte el émbolo lentamente

4. Eliminación de jeringas usadas:

- Deseche la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las agujas ni las jeringas usadas.
- 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. 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.

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab
40 mg/0,8 ml

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 Hefiya. Conserve esta tarjeta de información para el paciente durante su tratamiento y durante los 4 meses siguientes a su última inyección (o la de su hijo) de Hefiya.
- 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 Hefiya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya
3. Cómo usar Hefiya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hefiya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

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

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa y
- uveítis no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hefiya para tratar su artritis reumatoide.

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

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

Habitualmente, Hefiya se usa junto con metotrexato. Si su médico considera que el metotrexato no es apropiado, Hefiya 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 normalmente aparecen por primera vez en la infancia.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, los pacientes recibirán Hefiya 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.

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

Hefiya se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Hefiya 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 recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

Artritis psoriásica

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

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

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

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

Hefiya se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Hefiya 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 funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hefiya.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

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

Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Hefiya se utiliza para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años de edad. Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hefiya 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. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya 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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver "Advertencias y precauciones").

- 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 Hefiya.

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 Hefiya 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Hefiya. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo sus antecedentes médicos y pruebas de diagnóstico (por ejemplo, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas se debe anotar en su tarjeta de información para el paciente. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido 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/infección recurrente

- Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son frecuentes.

- 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 tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el 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 el VHB puede poner en peligro su vida.

Edad superior a 65 años

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

Procedimientos dentales o cirugía

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

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 Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

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

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten 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 enseguida a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNFα. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hefiya 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 Hefiya.

- Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible, su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Hefiya.
- No administre Hefiya a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Otros medicamentos y Hefiya

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

Hefiya 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 (AINEs).

No debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazaday continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hefiya.
- 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.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hefiya 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 Hefiya 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 Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

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

3. Cómo usar Hefiya

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

Hefiya está disponible como pluma de 40 mg y como jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg para que los pacientes se administren una dosis de 20 mg o 40 mg completa.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg en semanas alternas como dosis única	En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hefiya. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Hefiya puede administrarse solo. Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hefiya, su médico puede decidir darle 40 mg de Hefiya cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños, adolescentes desde 2 años de edad con un peso de entre 10 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de entre 15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Psoriasis		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis 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 primera dosis.	Debe continuar inyectándose Hefiya durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Psoriasis en placas		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de entre15 kg y menos de 30 kg	Una primera dosis de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Hidradenitis supurativa		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en el mismo día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas, según se lo haya recetado su médico.	Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.
Adolescentes desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por 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 esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) inicialmente, 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 80 mg en semanas alternas (como dos inyecciones de 40 mg por día).	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 80 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 40 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita

Uveítis no infecciosa		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	En la uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de Hefiya. Hefiya también se puede administrar solo. Debe continuar inyectándose Hefiya durante el tiempo que le haya indicado su médico.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, **"Instrucciones de uso"**.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente se inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

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

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

2. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:
- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil al hacer ejercicio o al estar tumbado o hinchazón de pies.

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

Los siguientes efectos adversos 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);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- somnolencia y dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en las 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 (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;

- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis) y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye;
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

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

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de “CAD” o “EXP”. 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 21 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 21 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada pluma precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hefiya contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 40 mg solución inyectable (inyección) en pluma precargada se suministra como 0,8 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa precargada de un solo uso acoplada a una pluma de forma triangular con visor transparente y etiqueta. La jeringa del interior de la pluma es de vidrio de tipo I con aguja de acero inoxidable del calibre 29 y capuchón de la aguja interior de caucho (elastómero termoplástico), con 0,8 ml de solución.

Cajas con 1 y 2 plumas precargadas de Hefiya.
Cajas de envases múltiples con 6 (3 envases de 2) plumas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correctaHefiya con la pluma precargada antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su pluma precargada de un solo uso de Hefiya

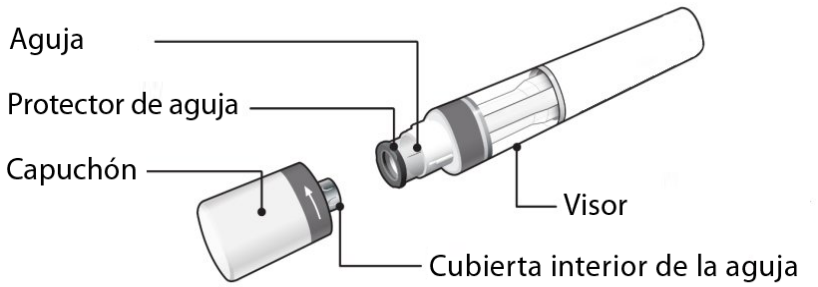


Figura A: piezas de la pluma de Hefiya

En la *Figura A* se muestra la pluma una vez retirado el capuchón. **No** retire el capuchón hasta que esté listo para administrar la inyección.

Es importante que:
- **No abra** la caja exterior hasta que esté listo para usar la pluma.
- **No use** la pluma si el precinto de la caja exterior o el precinto de seguridad de la pluma están rotos.
- **No deje nunca** la pluma sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- Si se le cae la pluma, **no la utilice** si presenta daños o si se ha caído sin el capuchón de la aguja puesto.
- Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hefiya 15–30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice la pluma.** Ver **"4. Eliminación de plumas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Conservación de la pluma
- Conserve la pluma en la caja en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC.
- Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 21 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 21 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.
- Mantenga la pluma en el embalaje original hasta que esté listo para usarla a fin de protegerla de la luz.
- No someta a la pluma a calor o frío extremos.
- No congelar la pluma.

Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja incluye:
- Plumas/s precargada/s de Hefiya (ver *Figura A*). Cada pluma contiene 40 mg/0,8 ml de Hefiya.

La caja no incluye (ver *Figura B*):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes

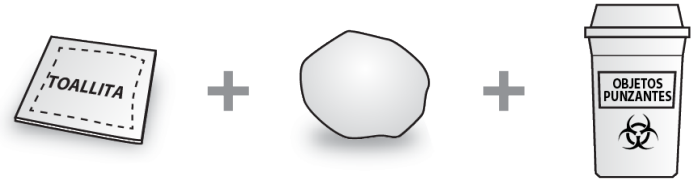


Figura B: artículos que no se incluyen en la caja

Ver **"8. Eliminación de plumas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Antes de la inyección

Preparación de la pluma

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque la pluma de la nevera entre 15 y 30 minutos antes de inyectar Hefiya a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. **No la use** si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.

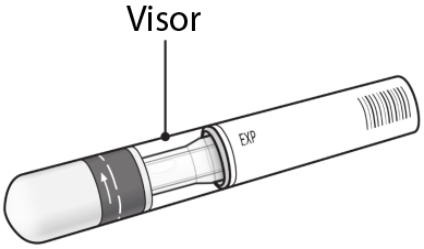


Figura C: comprobaciones de seguridad antes de la inyección

- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la pluma. No utilice la pluma una vez superada la fecha de caducidad.
- No la utilice si el precinto de seguridad se ha roto.

Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.

1 Elección de la zona de inyección:

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver *Figura D*).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- No se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis, NO se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

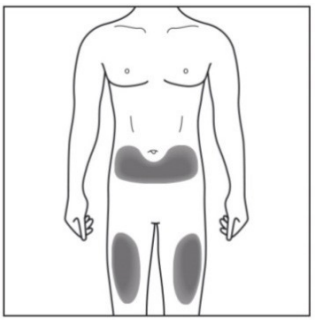


Figura D: elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver *Figura E*).
- No toque la zona limpia antes de la inyección.

Figura E: limpie la zona de inyección

3. Extracción del capuchón de la pluma:

- No retire el capuchón hasta que esté listo para utilizar la pluma.
- Extraiga el capuchón de cierre girándolo en la dirección de las flechas (ver *Figura F*).
- Una vez extraído, tire el capuchón. **No intente volver a colocarla**.
- Utilice la pluma en los 5 minutos siguientes a la extracción del capuchón.
- Es posible que vea unas cuantas gotas de líquido saliendo de la aguja. Es normal.

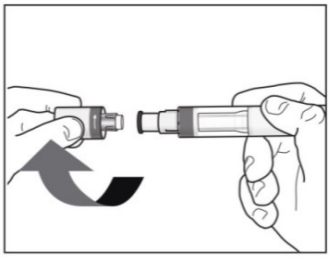
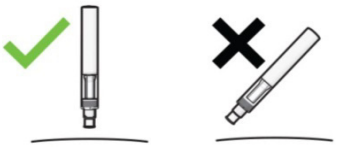


Figura F: extraiga el capuchón

4. Sujeción de la pluma:

- Sujete la pluma formando un ángulo de 90 grados con respecto a la zona limpia de inyección (ver *Figura G*).



Correcto **Incorrecto**

Figura G: sujete la pluma

Inyección

Antes de la inyección, lea lo siguiente:

Durante la inyección, oirá **2 fuertes clics**:
- El **primer clic** indica que la inyección ha **comenzado**.
- Varios segundos más tarde, un **segundo clic** indicará que la inyección **casi** ha finalizado.

Debe seguir sujetando la pluma con firmeza contra la piel hasta que vea que un **indicador verde** ocupa todo el visor y se deja de mover.

5. Comienzo de la inyección:

- Presione la pluma con firmeza contra la piel para comenzar la inyección (ver *Figura H*).
- El **primer clic** indica que la inyección ha comenzado.
- **Siga sujetando** la pluma con firmeza contra la piel.
- El **indicador verde** muestra el avance de la inyección.

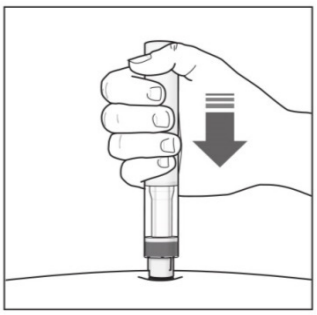


Figura H: comience la inyección

6. Finalización de la inyección:

- Espere hasta oír el **segundo clic**, que indica que la inyección **casi** ha terminado.
- Compruebe que el **indicador verde** ha ocupado todo el visor y ha dejado de moverse (ver *Figura I*).
- A continuación, puede extraer la pluma.

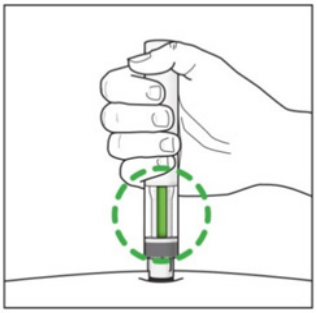


Figura I: termine la inyección

Después de la inyección

7. Compruebe que el indicador verde ocupa todo el visor (ver *Figura J*)**:**

- Esto significa que el medicamento se ha administrado. Contacte con su médico si no se ve el indicador verde.
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

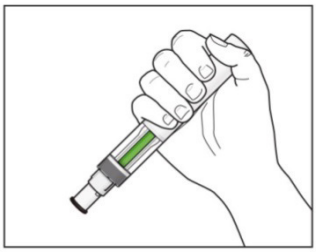
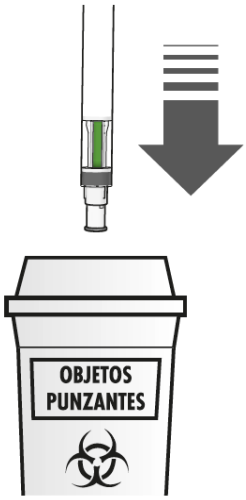


Figura J: compruebe el indicador verde

8. Eliminación de plumas usadas:

- Deseche las plumas usadas en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las plumas usadas.
- 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. 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.



Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab
40 mg/0,4 ml

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 Hefiya. Conserve esta **tarjeta de información para el paciente** durante su tratamiento y durante los 4 meses siguientes a su última inyección (o la de su hijo) de Hefiya.
- 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 Hefiya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya
3. Cómo usar Hefiya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hefiya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

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

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis en placas,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa,
- uveítis no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hefiya para tratar su artritis reumatoide.

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

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

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, los pacientes recibirán Hefiya.

Artritis asociada a entesitis

La artritis asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y los lugares de fijación de los tendones en el hueso. Hefiya se usa para tratar la artritis asociada a entesitis en pacientes desde los 6 años de edad.

Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si no responden suficientemente bien a esos medicamentos, a estos pacientes se les administrará Hefiya.

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.

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

Hefiya se utiliza para tratar la psoriásis en placas de moderada a grave en adultos. Hefiya 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 recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

Artritis psoriásica

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

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

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

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

Hefiya se utiliza para tratar
- la hidradenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidadenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 a 17 años de edad.

Hefiya 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 funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hefiya.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

Hefiya se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Hefiya se utiliza para tratar
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hefiya para reducir los signos y los síntomas de la colitis ulcerosa.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya 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.

Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Hefiya.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).

- 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 Hefiya.

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 Hefiya y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infecciones

- 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

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

Viajes/infección recurrente

- Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son muy frecuentes.

- 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 tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el 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 el VHB puede poner en peligro su vida.

Edad superior a 65 años

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

Procedimientos dentales o cirugía

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

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 Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus, que provocan enfermedades y no se deben administrar durante el tratamiento con Hefiya por si causan infecciones. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Se

recomienda, si es posible, que los niños reciban todas las vacunas programadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hefiya. Si recibe Hefiya mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de Hefiya durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hefiya durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten 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 TNFα. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hefiya 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 Hefiya.

- Se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Hefiya

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

Hefiya 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 (AINEs).

No debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. 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 Hefiya.
- 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.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hefiya mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir una infección.
- Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hefiya durante el embarazo antes de que el bebé reciba cualquier vacuna (para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

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

3. Cómo usar Hefiya

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

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas de Hefiya para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hefiya si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg en semanas alternas como dosis única	En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hefiya. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Hefiya puede administrarse solo. Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hefiya, su médico puede decidir darle 40 mg de Hefiya cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños, adolescentes desde 2 años de edad con un peso de entre 10 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia debe se tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de entre15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis 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 primera dosis.	Debe continuar inyectándose Hefiya durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Psoriasis pediátrica en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de entre 15 kg y menos de 30 kg	Una primera dosis de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Hidradenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en el mismo día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas, según se lo haya recetado su médico.	Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.
Adolescentes desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por 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 esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) inicialmente, 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 80 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 80 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 40 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	En la uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de Hefiya. Hefiya también se puede administrar solo. Debe continuar inyectándose Hefiya durante el tiempo que le haya indicado su médico.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 40 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, **“Instrucciones de uso”**.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente se inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

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

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:

- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil con la actividad física o al estar tumbado o hinchazón de pies.

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

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

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

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);

- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

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

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de “CAD” o “EXP”. 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera, y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,4 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico, manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hefiya contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 40 mg solución inyectable (inyección) en jeringa precargada se suministra como 0,4 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector de aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico, con 0,4 ml de solución.

Cajas con 1 y 2 jeringas precargadas de Hefiya.
Cajas de envases múltiples con6 (3 envases de 2) jeringas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hefiya con la jeringa precargada unidosis antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su jeringa precargada de un solo uso de Hefiya, con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

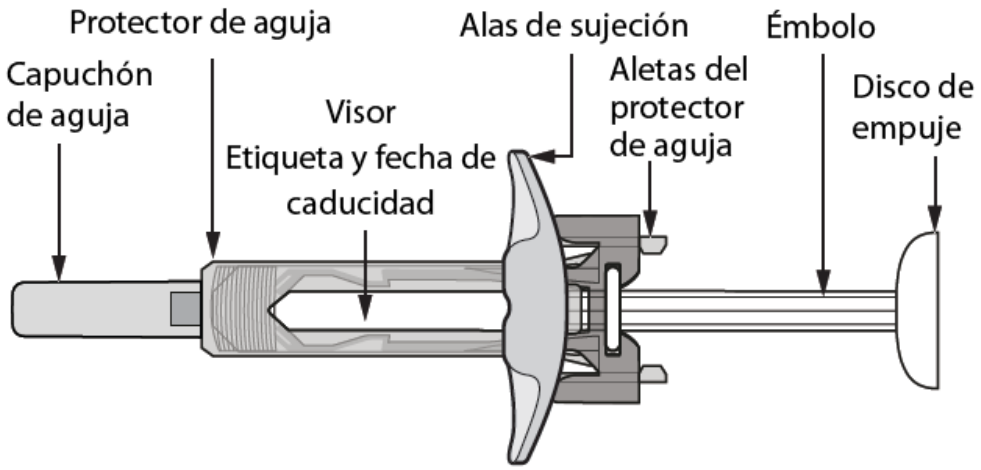


***Figura A*:** jeringa precargada de Hefiya con protector de aguja y alas de sujeción

Es importante que:
• **No use** la jeringa precargada si los precintos del blíster están rotos, ya que su uso podría no ser seguro. • **No abra** la caja exterior hasta que esté listo para usar la jeringa precargada. • **No deje nunca** la jeringa precargada sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla. • Si se le cae la jeringa, **no la utilice** si presenta daños o si se ha caído sin el capuchón de la aguja puesto. • **No quite** el capuchón de la aguja hasta justo antes de administrar la inyección. • Tenga cuidado de **no tocar** las aletas del protector de aguja antes de usar la jeringa. Tocarlas puede provocar que el protector se active demasiado pronto. • **No extraiga** las alas de sujeción antes de la inyección. • Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hefiya 15-30 minutos después de sacarlo de la nevera. • Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice las jeringas precargadas.** Ver **"4. Eliminación de jeringas precargadas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Conservación de la jeringa precargada de Hefiya
• Conserve la caja exterior de las jeringas precargadas en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC. • Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla. • Mantenga las jeringas precargadas en el embalaje original hasta que esté listo para usarlas a fin de protegerlas de la luz. • No someta a las jeringas precargadas a calor o frío extremos. • No congelar las jeringas precargadas. **Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja de la jeringa precargada incluye:

- Jeringa/s precargada/s de Hefiya (ver ***Figura A***). Cada jeringa precargada contiene 40 mg/0,4 ml de adalimumab.

La caja de la jeringa precargada de Hefiya no incluye (ver ***Figura B***):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes. Ver sección **"4. Eliminación de jeringas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.
- Apósito adhesivo

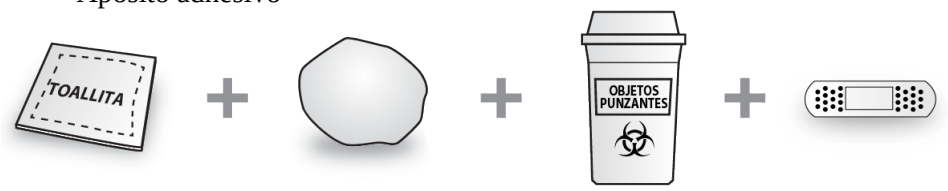


Figura B: *artículos que no se incluyen en la caja*

Antes de la inyección

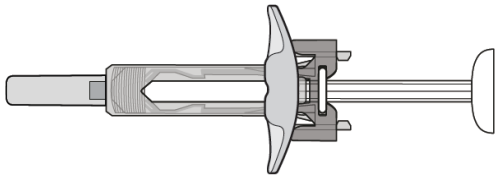


Figura C**:** el protector de aguja no está activado; la jeringa está lista para usarse

- En esta configuración, el protector de aguja **NO ESTÁ ACTIVADO**.
- La jeringa está lista para usarse (ver *Figura C*).

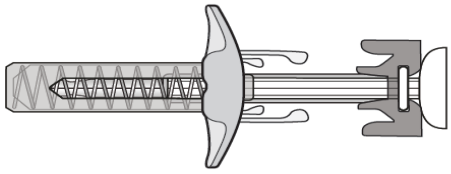


Figura D**:** el protector de aguja está activado; no utilizar

- En esta configuración, el protector de aguja **ESTÁ ACTIVADO**.
- **NO USAR** la jeringa (ver *Figura D*).

Preparación de la jeringa

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque de la nevera la caja que contiene la jeringa precargada y déjelo sin abrir sobre la superficie de trabajo durante unos 15-30 minutos a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Saque la jeringa precargada del blíster.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. No la use si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- No utilice la jeringa precargada si está rota o si el protector de aguja está activado. Devuelva a la farmacia la jeringa precargada y el envase que la contenía.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la jeringa precargada. No utilice la jeringa precargada una vez superada la fecha de caducidad.

Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, **contacte con su farmacéutico.**

1. Elección de la zona de inyección:

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver ***Figura E***).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- **No** se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis, NO se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

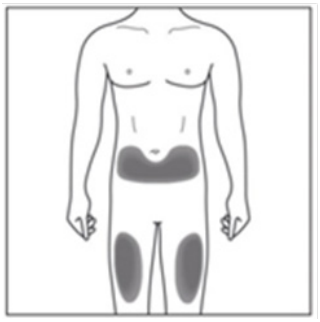


***Figura E*:** elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver ***Figura F***).
- **No** toque la zona limpia antes de la inyección.

***Figura F*:** limpie la zona de inyección

3. Administración de la inyección:

- Tire con cuidado del capuchón de la aguja en posición recta para extraerlo de la jeringa precargada (ver ***Figura G***).
- Deseche el capuchón.
- Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.

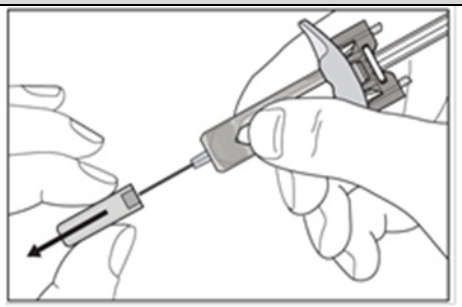


Figura G: extraiga el capuchón de la aguja

- Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (ver ***Figura H***).
- Inserte la aguja en la piel tal como se muestra.
- Empuje la aguja hasta el fondo para asegurarse de que se pueda administrar todo el medicamento.
- Utilice la jeringa en el transcurso de 5 minutos después de retirar el capuchón.

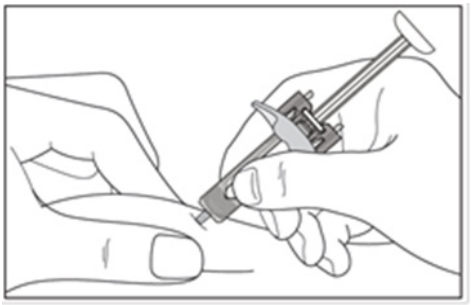


Figura H: inserte la aguja

- Sujete la jeringa precargada tal como se muestra (ver ***Figura I***).
- Presione lentamente el émbolo hasta que alcance el tope, de forma que el disco de empuje del émbolo quede totalmente entre las aletas del protector de aguja.
- Mantenga el émbolo presionado por completo mientras sujeta la jeringa sin que se mueva durante 5 segundos.

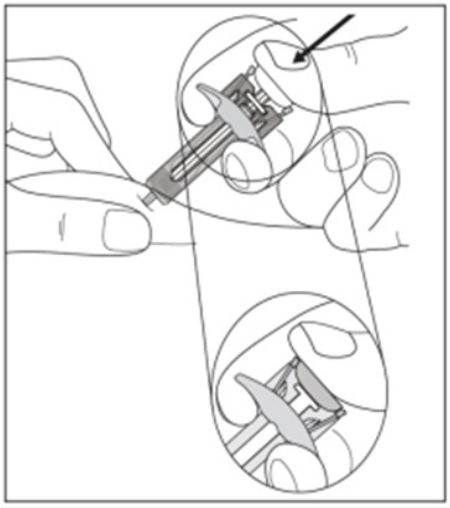


Figura I: sujete la jeringa

- **Mantenga el émbolo completamente presionado** mientras extrae con cuidado la aguja de la zona de inyección en posición recta y permite que salga de la piel (ver ***Figura J)***.

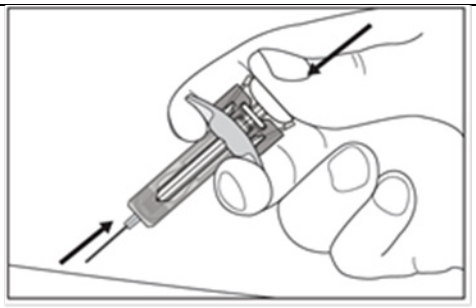


Figura J: extraiga la aguja en posición recta

- Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector de seguridad de la aguja cubra automáticamente la aguja que queda al descubierto (ver ***Figura K***).
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

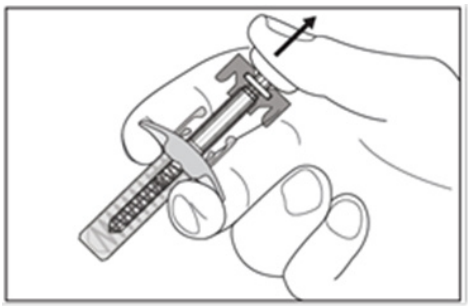


Figura K: suelte el émbolo lentamente

4. Eliminación de jeringas usadas:

- Deseche la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos, ver ***Figura L***). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las agujas ni las jeringas usadas.
- 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. 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.

Figura L: eliminación de la jeringa precargada usada

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab
40 mg/0,4 ml

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 Hefiya. Conserve esta **tarjeta de información para el paciente** durante su tratamiento y durante los 4 meses siguientes a su última inyección (o la de su hijo) de Hefiya.
- 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 Hefiya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya
3. Cómo usar Hefiya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hefiya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

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

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis en placas,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa,
- uveítis no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hefiya para tratar su artritis reumatoide.

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

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

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Hefiya se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, los pacientes recibirán Hefiya.

Artritis asociada a entesitis

La artritis asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y los lugares de fijación de los tendones en el hueso. Hefiya se usa para tratar la artritis asociada a entesitis en pacientes desde los 6 años de edad. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si no responden suficientemente bien a esos medicamentos, a estos pacientes se les administrará Hefiya.

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.

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

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

Hefiya se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Hefiya 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 recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

Artritis psoriásica

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

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

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

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

Hefiya se utiliza para tratar
- la hidradenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidradenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 años a 17 años.

Hefiya 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 funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hefiya.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

Hefiya se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Hefiya se utiliza para tratar
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hefiya para reducir los signos y los síntomas de la colitis ulcerosa.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya 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.

Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Hefiya.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).

- 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 Hefiya.

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 Hefiya y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infecciones

- 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

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

Viajes/infección recurrente

- Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son muy frecuentes.

- 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 tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el 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 el VHB puede poner en peligro su vida.

Edad superior a 65 años

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

Procedimientos dentales o cirugía

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

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 Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus, que provocan enfermedades y no se deben administrar durante el tratamiento con Hefiya por si causan infecciones. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Se

recomienda, si es posible, que los niños reciban todas las vacunas programadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hefiya. Si recibe Hefiya mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de Hefiya durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hefiya durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten 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 enseguida a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNFα. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hefiya 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 Hefiya.

- Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Hefiya

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

Hefiya 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 (AINEs).

No debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazaday continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hefiya.
- 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.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hefiya 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 Hefiya 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 Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

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

3. Cómo usar Hefiya

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

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas de Hefiya para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hefiya si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg en semanas alternas como dosis única.	En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hefiya. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Hefiya puede administrarse solo. Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hefiya, su médico puede decidir darle 40 mg de Hefiya cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños, adolescentes desde 2 años de edad con un peso de entre 10 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No procede
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de entre 15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No procede

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis 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 primera dosis.	Debe continuar inyectándose Hefiya durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Psoriasis pediátrica en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de entre15 kg y menos de 30 kg	Una primera dosis de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Hidradenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en el mismo día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas, según se lo haya recetado su médico.	Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.
Adolescentes desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por 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 esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) inicialmente, 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 80 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 80 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 40 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	En la uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de Hefiya. Hefiya también se puede administrar solo. Debe continuar inyectándose Hefiya durante el tiempo que le haya indicado su médico.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 40 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, **“Instrucciones de uso”**.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente se inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

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

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:

- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil con la actividad física o al estar tumbado o hinchazón de pies.

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

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

Los siguientes efectos adversos 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);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- somnolencia y dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en las 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 (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;

- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis) y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye;
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);

- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

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

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de “CAD” o “EXP”. 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada pluma precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,4 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico, manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hefiya contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 40 mg solución inyectable (inyección) en pluma precargada se suministra como 0,4 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa precargada de un solo uso acoplada a una pluma de forma triangular con visor transparente y etiqueta. La jeringa del interior de la pluma es de vidrio de tipo I con aguja de acero inoxidable del calibre 29 y capuchón de la aguja interior de caucho (elastómero termoplástico), con 0,4 ml de solución.

Cajas con 1, 2 y 4 plumas precargadas de Hefiya.
Cajas de envases múltiples con 6 (3 envases de 2) plumas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto de Hefiya, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hefiya con la pluma precargada unidosis de Hefiya antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su pluma precargada de un solo uso de Hefiya

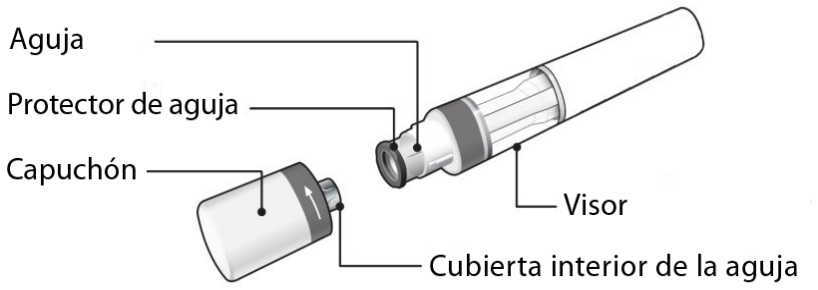


***Figura A*:** piezas de la pluma de Hefiya

En la ***Figura A*** se muestra la pluma una vez retirado el capuchón. **No** retire el capuchón hasta que esté listo para administrar la inyección.

Es importante que:

- **No use** la pluma si el precinto de la caja exterior o el precinto de seguridad de la pluma están rotos.
- Mantenga la pluma en la caja exterior precintada hasta que esté listo para utilizarla.
- **No deje nunca** la pluma sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- **No utilice** la pluma si se le ha caído, si presenta daños o si se ha caído sin el capuchón de la aguja puesto.
- Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hefiya 15–30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice la pluma.** Ver **"4. Eliminación de plumas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Conservación de la pluma

- Conserve la caja de la pluma en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC.
- Cuando sea necesario, por ejemplo, cuando esté de viaje, puede almacenar Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera.
- Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.
- Mantenga la pluma en el embalaje original hasta que esté listo para usarla a fin de protegerla de la luz.
- No someta a la pluma a calor o frío extremos.
- No congelar la pluma.

Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja incluye:

- Plumas/s precargada/s de Hefiya (ver ***Figura A***). Cada pluma contiene 40 mg/0,4 ml de adalimumab.

La caja de la pluma no incluye (ver ***Figura B***):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes. Ver sección "**8. Eliminación de plumas usadas**" al final de estas instrucciones de uso.
- Apósito adhesivo.

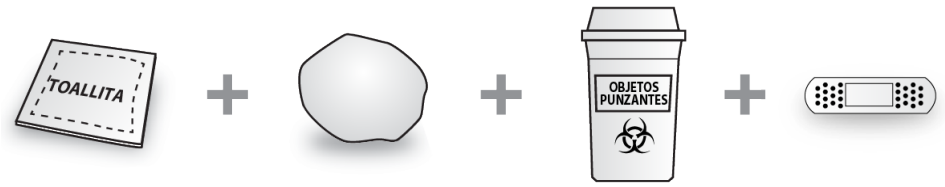


***Figura B*:** artículos que no se incluyen en la caja

Antes de la inyección

Preparación de la pluma

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque la pluma de la nevera entre 15 y 30 minutos antes de inyectar Hefiya a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. Puede que vea pequeñas burbujas de aire; es normal. **No la use** si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la pluma (ver ***Figura C***). No utilice la pluma una vez superada la fecha de caducidad.
- No la utilice si el precinto de seguridad se ha roto.

Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.

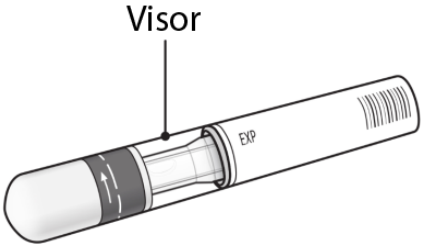


***Figura C*:** comprobaciones de seguridad antes de la inyección

1 Elección de la zona de inyección:

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver ***Figura D***).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- **No** se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas.
- Si padece psoriasis, NO se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

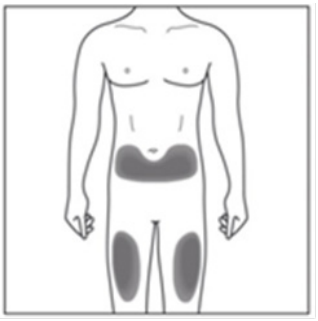


***Figura D*:** elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver ***Figura E***).
- **No** toque la zona limpia antes de la inyección.

***Figura E*:** limpie la zona de inyección

3. Extracción del capuchón de la pluma:

- No retire el capuchón hasta que esté listo para utilizar la pluma.
- Extraiga el capuchón girándolo en la dirección de las flechas (ver ***Figura F***).
- Una vez extraído, tire el capuchón. **No intente volver a colocarlo**.
- Utilice la pluma en los 5 minutos siguientes a la extracción del capuchón.
- Es posible que vea unas cuantas gotas de líquido saliendo de la aguja. Es normal.

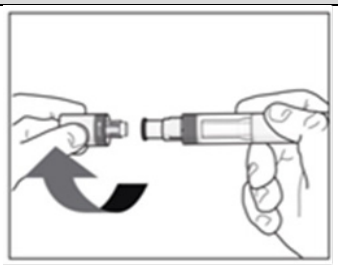
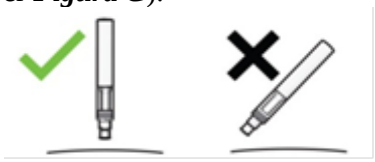


***Figura F*:** extraiga el capuchón

4. Sujeción de la pluma:

- Sujete la pluma formando un ángulo de 90 grados con respecto a la zona limpia de inyección (ver ***Figura G***).



Correcto **Incorrecto**

***Figura G*:** sujete la pluma

Inyección

Antes de la inyección, lea lo siguiente:

Durante la inyección, oirá **2 fuertes clics**:

- El **primer clic** indica que la inyección ha **comenzado**.
- Varios segundos más tarde, un **segundo clic** indicará que la inyección **casi** ha finalizado.

Debe seguir sujetando la pluma con firmeza contra la piel hasta que vea que un **indicador verde** ocupa todo el visor y se deja de mover.

5. Comienzo de la inyección:

- Presione la pluma con firmeza contra la piel para comenzar la inyección (ver ***Figura H***).
- El **primer clic** indica que la inyección ha comenzado.
- **Siga sujetando** la pluma con firmeza contra la piel.
- El **indicador verde** muestra el avance de la inyección.

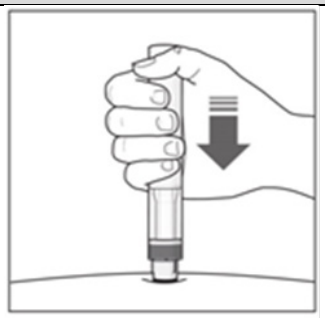


***Figura H*:** comience la inyección

6. Finalización de la inyección:

- Espere hasta oír el **segundo clic**, que indica que la inyección **casi** ha terminado.
- Compruebe que el **indicador verde** ha ocupado todo el visor y ha dejado de moverse (ver ***Figura I***).
- A continuación, puede extraer la pluma.

***Figura I*:** termine la inyección

Después de la inyección

7. Compruebe que el indicador verde ocupa todo el visor (ver ***Figura J***)**:**

- Esto significa que el medicamento se ha administrado. Contacte con su médico si no se ve el indicador verde.
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

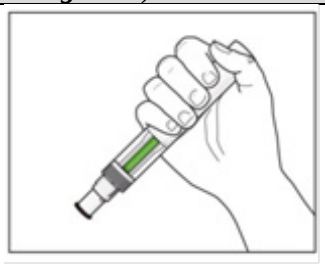


***Figura J*:** compruebe el indicador verde

8. Eliminación de plumas usadas:

- Deseche las plumas usadas en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos, ver ***Figura K***). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las plumas usadas.
- 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. 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.

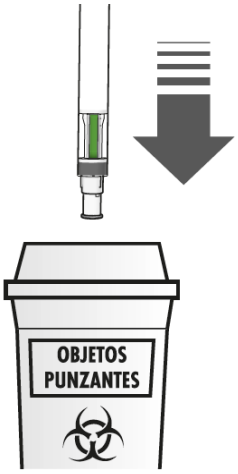


***Figura K*:** eliminación de la pluma usada

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 80 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

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

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

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

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis reumatoide,
- psoriasis en placas,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa,
- uveítis no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la

enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hefiya para tratar su artritis reumatoide.

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

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

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

Psoriasis en placas

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

Hefiya se utiliza para tratar la psoriásis en placas de moderada a grave en adultos.

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

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

Hefiya se utiliza para tratar
- la hidradenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidadenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 a 17 años de edad.

Hefiya 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 funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hefiya.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

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

Hefiya se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Hefiya se utiliza para tratar
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hefiya para reducir los signos y los síntomas de la colitis ulcerosa.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya 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.

Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Hefiya.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).

- 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 Hefiya.

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 Hefiya y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infecciones

- 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

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

Viajes/infección recurrente

- Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son muy frecuentes.

- 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 tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el 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 el VHB puede poner en peligro su vida.

Edad superior a 65 años

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

Procedimientos dentales o cirugía

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

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 Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

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

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten 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 TNFα. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hefiya 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 Hefiya.

- Se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Hefiya

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

Hefiya 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 (AINEs).

No debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. 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 Hefiya.
- 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.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hefiya mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir una infección.
- Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hefiya durante el embarazo antes de que el bebé reciba cualquier vacuna (para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

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

3. Cómo usar Hefiya

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

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendads de Hefiya para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hefiya si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg en semanas alternas como dosis única.	En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hefiya. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Hefiya puede administrarse solo. Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hefiya, su médico puede decidir darle 40 mg de Hefiya cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	Debe continuar inyectándose Hefiya durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas, según se lo haya recetado su médico.	Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.
Adolescentes desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como inyecciones de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como una inyección de 80 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg (como inyecciones de 80 mg) seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg por día durante dos días consecutivos) seguidos de 80 mg (como una inyección de 80 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg por día durante dos días consecutivos) inicialmente, seguidos de 80 mg (como una inyección de 80 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 80 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg) inicialmente, seguidos de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 40 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	En la uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de Hefiya. Hefiya también se puede administrar solo. Debe continuar inyectándose Hefiya durante el tiempo que le haya indicado su médico.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 40 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, **“Instrucciones de uso”**.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente se inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

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

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:

- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil con la actividad física o al estar tumbado o hinchazón de pies.

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

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

Los siguientes efectos adversos 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);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;

- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);

- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

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

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

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

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

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de "CAD" o "EXP". 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera, y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada jeringa precargada contiene 80 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico, manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 "Hefiya contiene sodio").

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 80 mg solución inyectable (inyección) en jeringa precargada se suministra como 0,8 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa de vidrio de tipo I transparente, de un solo uso, con una aguja de acero inoxidable del calibre 29 con protector de aguja con alas de sujeción, capuchón de la aguja de caucho (elastómero termoplástico) y émbolo de plástico, con 0,8 ml de solución.

Cajas con 1 y 2 jeringas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hefiya con la jeringa precargada unidosis antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su jeringa precargada de un solo uso de Hefiya, con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

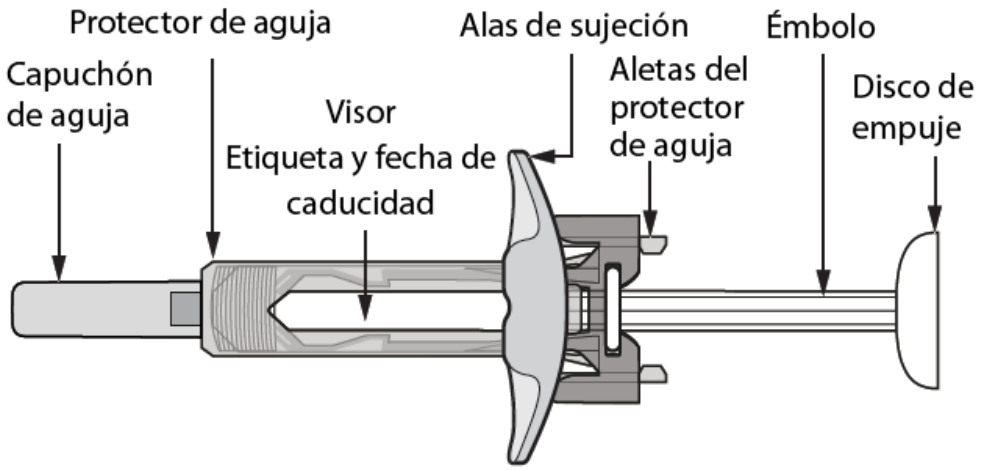


***Figura A*:** jeringa precargada de Hefiya con protector de aguja y alas de sujeción

Es importante que:

- **No use** la jeringa precargada si los precintos del blíster están rotos, ya que su uso podría no ser seguro.
- **No abra** la caja exterior hasta que esté listo para usar la jeringa precargada.
- **No deje nunca** la jeringa precargada sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- Si se le cae la jeringa, **no la utilice** si presenta daños o si se ha caído sin el capuchón de la aguja puesto.
- **No quite** el capuchón de la aguja hasta justo antes de administrar la inyección.
- Tenga cuidado de **no tocar** las aletas del protector de aguja antes de usar la jeringa. Tocarlas puede provocar que el protector se active demasiado pronto.
- **No extraiga** las alas de sujeción antes de la inyección.
- Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hefiya 15-30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice las jeringas precargadas.** Ver **"4. Eliminación de jeringas precargadas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Conservación de la jeringa precargada de Hefiya

- Conserve la caja exterior de las jeringas precargadas en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC.
- Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.
- Mantenga las jeringas precargadas en el embalaje original hasta que esté listo para usarlas a fin de protegerlas de la luz.
- No someta a las jeringas precargadas a calor o frío extremos.
- No congelar las jeringas precargadas.

Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja de la jeringa precargada incluye:

- Jeringa/s precargada/s de Hefiya (ver ***Figura A***). Cada jeringa precargada contiene 80 mg/0,8 ml de adalimumab.

La caja de la jeringa precargada de Hefiya no incluye (ver ***Figura B***):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes. Ver sección "4. Eliminación de jeringas usadas" al final de estas instrucciones de uso.
- Apósito adhesivo

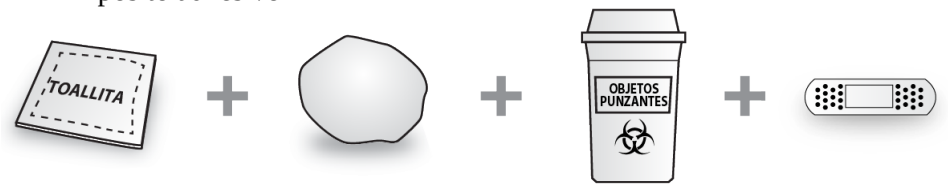


***Figura B*:** artículos que **no** se incluyen en la caja

Antes de la inyección

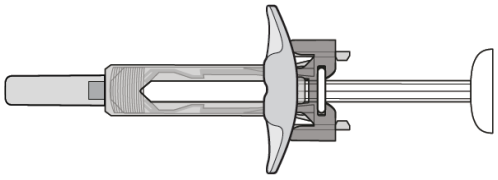


Figura C: el protector de aguja no está activado; la jeringa precargada unidosis está lista para usarse

- En esta configuración, el protector de aguja **NO ESTÁ ACTIVADO**.
- La jeringa está lista para usarse (ver ***Figura C***).

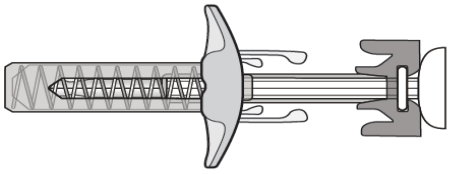


Figura D: el protector de aguja está activado; no utilizar

- En esta configuración, el protector de aguja de la jeringa precargada **ESTÁ ACTIVADO**.
- **NO USAR** la jeringa (ver ***Figura D***).

Preparación de la jeringa

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque de la nevera la caja que contiene la jeringa precargada y déjelo **sin abrir** sobre la superficie de trabajo durante unos 15-30 minutos a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Saque la jeringa precargada del blíster.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. No la use si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- **No utilice** la jeringa precargada si está rota o si el protector de aguja está activado. Devuelva a la farmacia la jeringa precargada y el envase que la contenía.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la jeringa precargada. No utilice la jeringa precargada una vez superada la fecha de caducidad.

Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.

1. Elección de la zona de inyección:

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver ***Figura E***).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- **No** se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis, NO se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

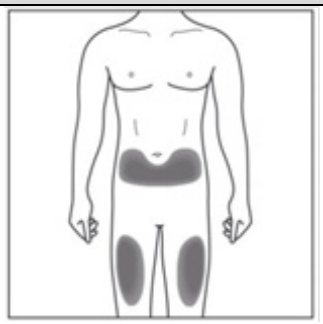


***Figura E*:** elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver ***Figura F***).
- **No** toque la zona limpia antes de la inyección.

***Figura F*:** limpie la zona de inyección

3. Administración de la inyección:

- Tire con cuidado del capuchón de la aguja en posición recta para extraerlo de la jeringa precargada (ver ***Figura G***).
- Deseche el capuchón.
- Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.

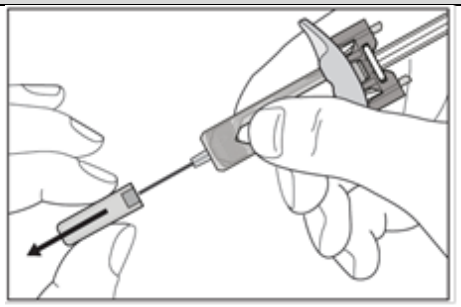


Figura G: extraiga el capuchón de la aguja

- Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (ver ***Figura H***).
- Inserte la aguja en la piel tal como se muestra.
- Empuje la aguja hasta el fondo para asegurarse de que se pueda administrar todo el medicamento.
- Utilice la jeringa en el transcurso de 5 minutos después de retirar el capuchón.

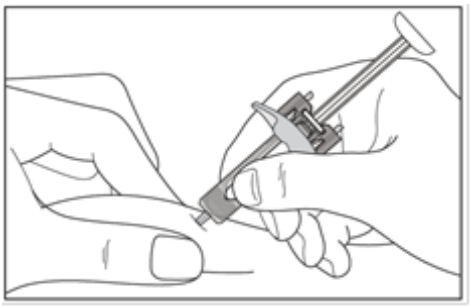


Figura H: inserte la aguja

- Sujete la jeringa precargada tal como se muestra (ver ***Figura I***).
- Presione lentamente el émbolo hasta que alcance el tope, de forma que el disco de empuje del émbolo quede totalmente entre las aletas del protector de aguja.
- Mantenga el émbolo presionado por completo mientras sujeta la jeringa sin que se mueva durante 5 segundos.

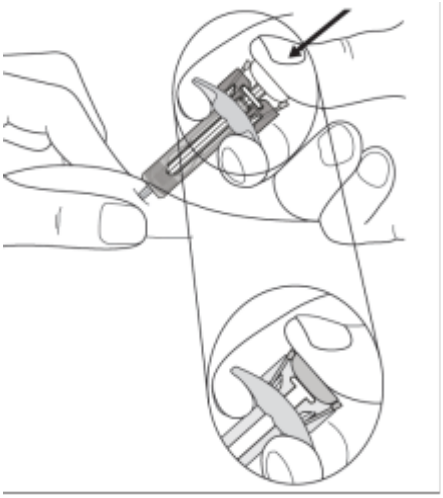


Figura I: sujete la jeringa

- **Mantenga el émbolo completamente presionado** mientras extrae con cuidado la aguja de la zona de inyección en posición recta y permite que salga de la piel (ver ***Figura J)***.

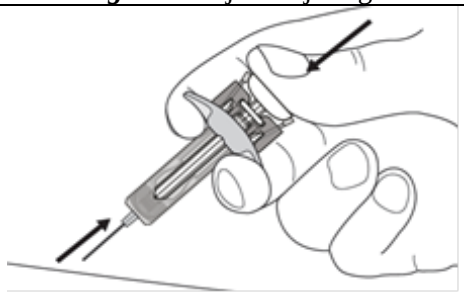


Figura J: extraiga la aguja en posición recta

- Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector de seguridad de la aguja cubra automáticamente la aguja que queda al descubierto (ver ***Figura K***).
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

Figura K: suelte el émbolo lentamente

4. Eliminación de jeringas usadas:

- Deseche la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos, ver ***Figura L***). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las agujas ni las jeringas usadas.
- 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. 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.

Figura L: eliminación de la jeringa precargada usada

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.

Prospecto: información para el paciente

Hefiya 80 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le dará una **tarjeta de información para el paciente**, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Hefiya. Conserve esta **tarjeta de información para el paciente** durante su tratamiento y durante los 4 meses siguientes a su última inyección (o la de su hijo) de Hefiya.
- 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 Hefiya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya
3. Cómo usar Hefiya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hefiya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Hefiya y para qué se utiliza

Hefiya contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (de defensa) de su organismo.

Hefiya está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:
- artritis reumatoide,
- psoriasis en placas,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa,
- uveítis no infecciosa.

El principio activo de Hefiya, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNFα, Hefiya bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hefiya se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hefiya para tratar su artritis reumatoide.

Hefiya también puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva sin tratamiento previo con metotrexato.

Hefiya puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

Habitualmente, Hefiya se usa junto con metotrexato. Si su médico considera que el metotrexato no es apropiado, Hefiya puede administrarse solo.

Psoriasis en placas

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

Hefiya se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos.

Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel de larga duración y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus.
Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Hefiya se utiliza para tratar
- la hidradenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidradenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 años a 17 años.

Hefiya 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 funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hefiya.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo.

Hefiya se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hefiya para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Hefiya se utiliza para tratar
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años de edad.

Si usted sufre colitis ulcerosa puede que primero le receten otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hefiya para reducir los signos y los síntomas de la enfermedad.

Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hefiya actúa reduciendo esta inflamación.

Hefiya 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.

Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Hefiya.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hefiya

No use Hefiya

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).

- 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 Hefiya.

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 Hefiya y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infecciones

- 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 Hefiya. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Hefiya podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre).

- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hefiya.

Tuberculosis (TB)

- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Hefiya. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo sus antecedentes médicos y pruebas de diagnóstico (por ejemplo, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas se debe anotar en su **tarjeta de información para el paciente**. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/infección recurrente

- Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son muy frecuentes.

- 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 tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el 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 el VHB puede poner en peligro su vida.

Edad superior a 65 años

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Hefiya. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Hefiya. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

Procedimientos dentales o cirugía

- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está usando Hefiya. Su médico le puede recomendar que suspenda temporalmente el tratamiento con Hefiya.

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 Hefiya. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus, que provocan enfermedades y no se deben administrar durante el tratamiento con Hefiya por si causan infecciones. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Se recomienda, si es posible, que los niños reciban todas las vacunas programadas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hefiya. Si recibe Hefiya mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de Hefiya durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hefiya durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardiaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hefiya, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. 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.

Fiebre, cardenales, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que combaten 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 enseguida a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNFα. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hefiya 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 Hefiya.

- Además se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

- Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNFα. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNFα es adecuado en su caso.

Enfermedades autoinmunes

- En raras ocasiones el tratamiento con Hefiya podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible, su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Hefiya.

Otros medicamentos y Hefiya

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Hefiya 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 (AINEs).

No debe utilizar Hefiya junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazaday continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hefiya.
- 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.
- Hefiya debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hefiya puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hefiya 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 Hefiya 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 Hefiya sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hefiya.

Hefiya contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Hefiya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas de Hefiya para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hefiya si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg en semanas alternas como dosis única.	En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hefiya. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Hefiya puede administrarse solo. Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hefiya, su médico puede decidir darle 40 mg de Hefiya cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	Debe continuar inyectándose Hefiya durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas, según se lo haya recetado su médico.	Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.
Adolescentes desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 80 mg (como inyecciones de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o inyecciones de 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como una inyección de 80 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg	Una primera dosis de 40 mg seguida de 20 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una primera dosis de 80 mg (como inyecciones de 80 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, el médico de su hijo puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg por día durante dos días consecutivos) seguidos de 80 mg (como una inyección de 80 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso de 40 kg o más	Una primera dosis de 160 mg (como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg por día durante dos días consecutivos) inicialmente, seguidos de 80 mg (como una inyección de 80 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 80 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.

Colitis ulcerosa pediátrica		
Edad y peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg) inicialmente, seguidos de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Los pacientes que cumplan 18 años de edad mientras estén en tratamiento con 40 mg en semanas alternas, deberán continuar con la dosis prescrita.

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Qué cantidad y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	Una primera dosis de 80 mg (como una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	En la uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune durante el uso de Hefiya. Hefiya también se puede administrar solo. Debe continuar inyectándose Hefiya durante el tiempo que le haya indicado su médico.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más	40 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 40 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg	20 mg en semanas alternas.	Su médico también puede prescribir una primera dosis de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hefiya en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Hefiya se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hefiya figuran en la sección 7, **“Instrucciones de uso”**.

Si usa más Hefiya del que debe

Si accidentalmente se inyecta Hefiya con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Hefiya

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Hefiya 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 Hefiya

La decisión de dejar de usar Hefiya debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses o más después de la última inyección de Hefiya.

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardiaca:

- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil con la actividad física o al estar tumbado o hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:

- signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar, sensación de debilidad, cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos, como hormigueo, entumecimiento, visión doble, debilidad en brazos o piernas;
- signos de un cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los siguientes efectos adversos 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);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- somnolencia y dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en las 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 (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;

- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis) y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye;
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye 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 del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardiaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);

- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular);
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

Algunos efectos adversos observados en los estudios clínicos con adalimumab no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte 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 Hefiya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/caja después de “CAD” o “EXP”. 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 Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.

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 Hefiya

- El principio activo es adalimumab. Cada pluma precargada contiene 80 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son: ácido adípico, manitol (E 421), polisorbato 80 (E 433), ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hefiya contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Hefiya 80 mg solución inyectable (inyección) en pluma precargada se suministra como 0,8 ml de solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Hefiya se suministra en una jeringa precargada de un solo uso acoplada a una pluma de forma triangular con visor transparente y etiqueta. La jeringa del interior de la pluma es de vidrio de tipo I con aguja de acero inoxidable del calibre 29 y el capuchón de la aguja interior de caucho (elastómero termoplástico), con 0,8 ml de solución.

Cajas con 1, 2 y 3 plumas precargadas de Hefiya.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Hefiya está disponible en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

7. Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto de Hefiya, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hefiya. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hefiya con la pluma precargada unidosis de Hefiya antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

Su pluma precargada de un solo uso de Hefiya

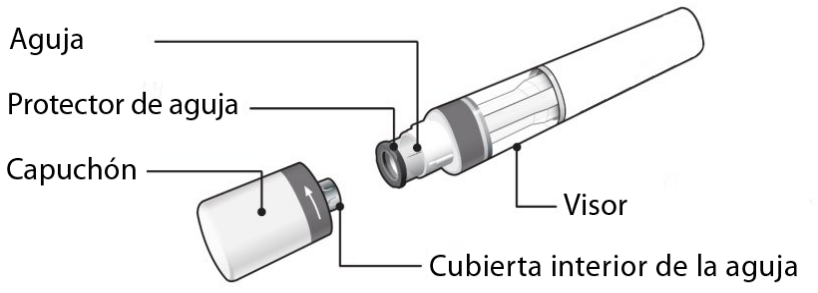


Figura A: piezas de la pluma de Hefiya

En la ***Figura A*** se muestra la pluma una vez retirado el capuchón. **No** retire el capuchón hasta que esté listo para administrar la inyección.

Es importante que:

- **No use** la pluma si el precinto de la caja exterior o el precinto de seguridad de la pluma están rotos.
- Mantenga la pluma en la caja exterior precintada hasta que esté listo para utilizarla.
- **No deje nunca** la pluma sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- **No utilice** la pluma si se le ha caído, si presenta daños o si se ha caído sin el capuchón de la aguja puesto.
- Para que la inyección resulte más cómoda, **inyecte** Hefiya 15–30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice la pluma.** Ver **"4. Eliminación de plumas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.

Conservación de la pluma

- Conserve la caja de la pluma en una nevera, entre 2 ºC y 8 ºC.
- Cuando sea necesario, por ejemplo, cuando esté de viaje, puede almacenar Hefiya a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 42 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 42 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera.
- Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.
- Mantenga la pluma en el embalaje original hasta que esté listo para usarla a fin de protegerla de la luz.
- No someta a la pluma a calor o frío extremos.
- No congelar la pluma.

Mantenga Hefiya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja incluye:

- Plumas/s precargada/s de Hefiya (ver ***Figura A***). Cada pluma contiene 80 mg/0,8 ml de adalimumab.

La caja de la pluma no incluye (ver ***Figura B***):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes. Ver sección **"8. Eliminación de plumas usadas"** al final de estas instrucciones de uso.
- Apósito adhesivo.

Figura B: artículos que no se incluyen en la caja

Antes de la inyección

Preparación de la pluma

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque la pluma de la nevera entre 15 y 30 minutos antes de inyectar Hefiya a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora o ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. Puede que vea pequeñas burbujas de aire; es normal. **No la use** si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la pluma (ver ***Figura C***). No utilice la pluma una vez superada la fecha de caducidad.
- No la utilice si el precinto de seguridad se ha roto.

Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.

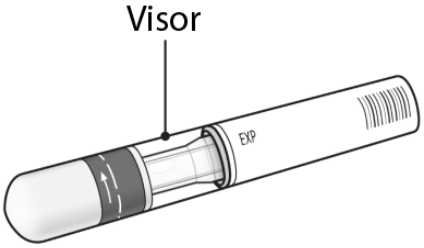


***Figura C*:** comprobaciones de seguridad antes de la inyección

1 Elección de la zona de inyección:

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver ***Figura D***).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- No se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis, **NO** se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.

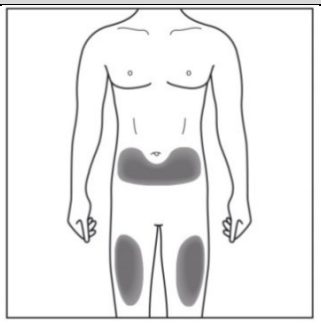


***Figura D*:** elija la zona de inyección

2. Limpieza de la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver ***Figura E***).
- No toque la zona limpia antes de la inyección.

***Figura E*:** limpie la zona de inyección

3. Extracción del capuchón de la pluma:

- No retire el capuchón hasta que esté listo para utilizar la pluma.
- Extraiga el capuchón girándolo en la dirección de las flechas (ver ***Figura F***).
- Una vez extraído, tire el capuchón. **No intente volver a colocarlo**.
- Utilice la pluma en los 5 minutos siguientes a la extracción del capuchón.
- Es posible que vea unas cuantas gotas de líquido saliendo de la aguja. Es normal.

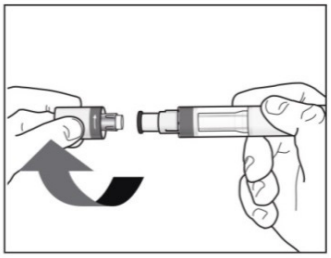
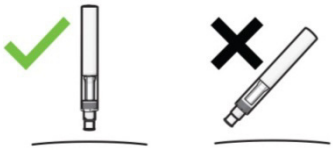


***Figura F*:** extraiga el capuchón

4. Sujeción de la pluma:

- Sujete la pluma formando un ángulo de 90 grados con respecto a la zona limpia de inyección (ver ***Figura G***).



Correcto **Incorrecto**

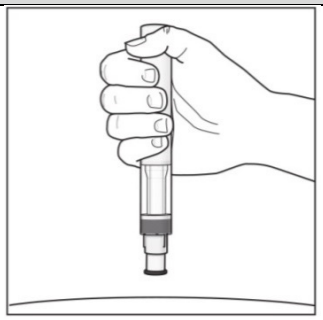


***Figura G*:** sujete la pluma

Inyección

Antes de la inyección, lea lo siguiente:

Durante la inyección, oirá **2 fuertes clics**:
- El **primer clic** indica que la inyección ha **comenzado**.
- Varios segundos más tarde, un **segundo clic** indicará que la inyección **casi** ha finalizado.

Debe seguir sujetando la pluma con firmeza contra la piel hasta que vea que un **indicador verde** ocupa todo el visor y se deja de mover.

5. Comienzo de la inyección:

- Presione la pluma con firmeza contra la piel para comenzar la inyección (ver ***Figura H***).
- El primer clic indica que la inyección ha comenzado.
- **Siga sujetando** la pluma con firmeza contra la piel.
- El indicador verde muestra el avance de la inyección.

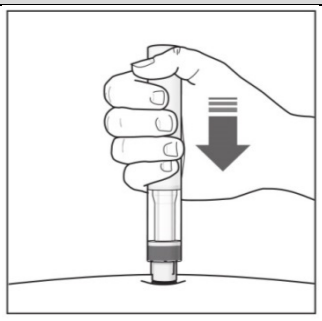


***Figura H*:** comience la inyección

6.	**Finalización de la inyección:**

- Espere hasta oír el segundo clic, que indica que la inyección casi ha terminado.
- Compruebe que el indicador verde ha ocupado todo el visor y ha dejado de moverse (ver ***Figura I***).
- A continuación, puede extraer la pluma.

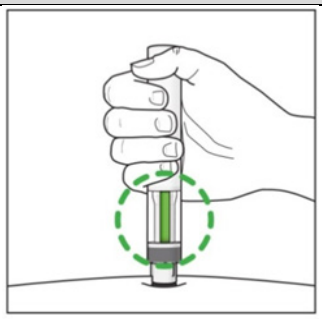


***Figura I*:** termine la inyección

Después de la inyección

7.	**Compruebe que el indicador verde ocupa todo el visor** (ver ***Figura J***)**:**

- Esto significa que el medicamento se ha administrado. Contacte con su médico si no se ve el indicador verde.
  Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

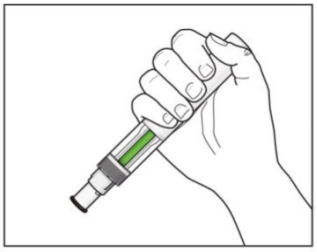


***Figura J*:** compruebe el indicador verde

8.	**Eliminación de plumas usadas:**

- Deseche las plumas usadas en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos, ver ***Figura K***). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las plumas usadas.
- 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. 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.

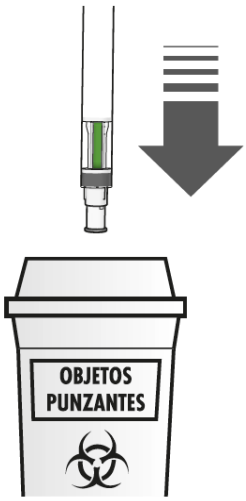


***Figura K*:** eliminación de la pluma usada

Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hefiya.