

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kromea 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

Kromea 40 mg solución inyectable en pluma precargada

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Kromea 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.

Kromea puede ser administrado en 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

Kromea en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Kromea puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia a 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 enteritis

Kromea está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a enteritis 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)

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

Artritis psoriásica

Kromea está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad (ver sección 5.1) y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Kromea 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

Kromea 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.

Enfermedad de Crohn

Kromea 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

Kromea 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

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

Uveítis

Kromea 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 corticosteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticosteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticosteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Kromea 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 al tratamiento convencional, o en los que el tratamiento convencional no es adecuado.

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Durante el tratamiento con Kromea, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (p. ej. corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Kromea para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Durante el tratamiento con Kromea se debe mantener metotrexato.

Durante el tratamiento con Kromea se pueden mantener glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones las 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con Kromea 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar 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.

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Interrupción del tratamiento

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

Los datos disponibles 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 Kromea 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 se debe reconsiderar en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

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

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

Más allá de las 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con Kromea 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.

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica inicial recomendada de Kromea 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

Kromea y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede readministrar Kromea. 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.

Algunos pacientes que han experimentado una disminución en su respuesta con Kromea 40 mg administrado cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento en la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado 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.

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Kromea 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.

Algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Kromea 40 mg administrado cada dos semanas, se pueden beneficiar de 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 Kromea no se debe continuar en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis

La dosis recomendada de Kromea 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 Kromea 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 Kromea.

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

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

Tabla 1. Dosis de Kromea 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.

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

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis asociada a enteritis

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

Tabla 2. Dosis de Kromea para pacientes con artritis asociada a enteritis

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 enteritis menores de 6 años.

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Tabla 3. Dosis de Kromea 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 Kromea, 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.

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

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de una dosis de inducción más alta, 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 necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de efectos	40 mg en semanas alternas

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
	adversos puede ser mayor con el uso de una dosis de inducción más alta, puede usarse la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la 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 relevante.

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

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

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

Tabla 5. Dosis de Kromea para pacientes pediátricos con uveítis

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

Cuando se inicie el tratamiento con Kromea, 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 el tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños menores de 6 años (ver sección 5.2).

El uso de Kromea en niños menores de 2 años en esta indicación no es relevante.

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

Kromea puede estar disponible en otras presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

Forma de administración

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

Kromea está disponible en otras presentaciones.

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Por lo tanto, se debe controlar estrechamente a los pacientes para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Kromea. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, se debe continuar controlando a los pacientes durante este período.

El tratamiento con Kromea 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 Kromea 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 Kromea deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Kromea 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 Kromea en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

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

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

Tuberculosis

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

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

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

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

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento con Kromea y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con Kromea 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 Kromea.

Otras infecciones oportunistas

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

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Kromea. 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 Kromea. 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 controlarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento con Kromea y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Kromea. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Kromea e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias 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 poscomercialización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

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

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

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

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

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de neoplasias malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab comparado 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 neoplasias 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 debe 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, cardenales, hemorragia, palidez) cuando estén siendo tratados con Kromea. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Kromea.

Vacunas

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

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, que se actualice el calendario de vacunaciones de acuerdo con las directrices de inmunización en vigor antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.

Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (p.ej., vacuna BCG) a 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 cardíaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Kromea 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 Kromea y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Kromea (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAMEs biológicos o antagonistas del TNF

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

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

Cirugía

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

Obstrucción del intestino delgado

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Excipientes con efecto conocido

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil.

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

Embarazo

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

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

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

Debido a la inhibición del $TNF\alpha$, 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 útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

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

4.8 Reacciones adversas

Los estudios clínicos en pacientes con hidradenitis supurativa se incluyen en esta sección simplemente por motivos de salud pública. Sin embargo, se debe tener en cuenta que Kromea no está destinado ni autorizado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

Resumen del perfil de seguridad

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

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 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 con el uso de adalimumab infecciones mortales o potencialmente mortales (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

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

Población pediátrica

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 6
Reacciones adversas

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

	Poco frecuentes	trombocitopenia 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	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión radicular
	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
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
		Infarto de miocardio ¹⁾ ,

	Poco frecuentes	arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubefacción, 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, síndrome Sicca
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, Bilirrubina elevada
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Fallo hepático ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria,

		cardenales (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasias, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ reacción liquenoide en la piel ¹⁾
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo creatina fosfoquinasa en sangre elevada)
	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 la zona de inyección (incluyendo eritema en la zona de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Trastornos de la coagulación y hemorrágicos (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), determinación de autoanticuerpos positiva (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), lactato deshidrogenasa en sangre elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	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.

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 la zona de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en la zona 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 la zona de administración.

Infecciones

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

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

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis,

hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias 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 ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias 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 un 9,6 por 1.000 pacientes/año, aproximadamente. La incidencia observada de linfomas es de 1,3 por 1.000 pacientes/año, aproximadamente.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año, aproximadamente. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

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

Autoanticuerpos

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

Efectos hepatobiliares

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

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) comparado 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 y colitis ulcerosa 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 ensayos clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

En el ensayo de artritis reumatoide II se evaluaron 544 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave con edades ≥ 18 años, que no habían respondido al tratamiento con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. Se administraron dosis de 20 o de 40 mg de adalimumab mediante inyección subcutánea en semanas alternas con placebo en las semanas

intermedias, o cada semana durante un periodo de 26 semanas; el placebo se administró cada semana durante el mismo periodo. No se permitió el tratamiento con ningún otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

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

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

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

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

Respuesta ACR

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

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

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

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

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

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

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

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

Respuesta	MTX n = 257	Adalimu mab 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 ensayo de artritis reumatoide V, se mantuvieron las respuestas ACR tras un seguimiento de hasta un periodo de 10 años. De los 542 pacientes que fueron aleatorizados a recibir adalimumab 40 mg en semanas alternas, 170 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas hasta completar 10 años de tratamiento. Entre esos, 154 pacientes (90,6%) obtuvieron respuestas ACR 20; 127 pacientes (74,7%) obtuvieron respuestas ACR 50; y 102 pacientes (60,0%) obtuvieron respuestas ACR 70.

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

Respuesta radiográfica

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

En la extensión abierta del estudio de artritis reumatoide III, la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 8 y 10 años en un subgrupo de pacientes. A los 8

años se evaluaron radiográficamente 81 de los 207 pacientes tratados con adalimumab 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 48 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio desde el basal en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes originalmente tratados con 40 mg de adalimumab en semanas alternas se evaluaron radiográficamente. De estos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el basal en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos.

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

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (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

^ametotrexato

^bIC 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.

^cBasado en análisis de rango

^dEstrechamiento del espacio articular

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

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

	MTX n = 257 (IC 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

^avalor 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.

^bvalor 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.

^cvalor 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 $\leq$ 0,5) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) comparado con la monoterapia con metotrexato (37,4 % y 33,5 % respectivamente, $p < 0,001$) y con la monoterapia con adalimumab (50,7 %, $p < 0,002$ y 44,5 %, $p < 0,001$ respectivamente).

En la extensión abierta del ensayo de artritis reumatoide V, el cambio medio desde la basal en el Índice Total de Sharp modificado a los 10 años fue de 10,8, 9,2 y 3,9 en los pacientes inicialmente aleatorizados a recibir metotrexato en monoterapia, adalimumab en monoterapia y la combinación

adalimumab/metotrexato respectivamente. La proporción correspondiente de pacientes sin progresión radiográfica fue de 31,3%, 23,7% y 36,7 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud (HAQ, por sus siglas en inglés) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo este uno de los objetivos fundamentales a la semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de adalimumab mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel basal hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el ensayo de artritis reumatoide III se observó lo mismo a la semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado (SF 36, por sus siglas en inglés) para todas las dosis/pautas de adalimumab en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés) 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, por sus siglas en inglés) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos de artritis reumatoide I, III, IV).

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

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

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de FAMEs o prednisona (≤ 0.2 mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 11.

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

Grupo de edad	Número inicial de pacientes n (%)	Dosis mínima, 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 adalimumab 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 32 semanas adicionales o hasta el brote de la enfermedad, en semanas alternas. Los criterios de brote de la enfermedad se definieron como un empeoramiento $\geq 30\%$ desde el nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios ACR-pediátricos básicos. Después de 32 semanas de tratamiento o en el brote de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser enrolados en la fase de extensión abierta.

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

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de adalimumab en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2-<4 años o con 4 años y peso inferior <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² 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. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron ACR 30 pediátrico en la semana 24 (n=27 de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrica se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis asociada a enteritis

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis asociada a enteritis moderada. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 24 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m² de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto al inicial de la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor y/o sensibilidad), que se alcanzó con una media de -62,6% (cambio porcentual medio de -88,9%) en pacientes en el grupo de adalimumab comparado con el -11,6% (cambio porcentual medio -50%) en pacientes en el grupo placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la semana 156 para los 26 de 31 pacientes (84%) del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. A pesar de que no sea estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes mostraron mejoras clínicas en variables secundarias como el número de zonas de enteritis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la respuesta ACR pediátrica y la respuesta ACR 70 pediátrica.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés) 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 tratamiento de rescate con Adalimumab 40 mg subcutáneo administrado en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como no-respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo de espondilitis anquilosante más amplio (I), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en

pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 13).

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

Respuesta	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
Semana 2	16 %	42 %***
Semana 12	21 %	58 %***
Semana 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Semana 2	3 %	16 %***
Semana 12	10 %	38 %***
Semana 24	11 %	35 %***
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 (ASQoI, por sus siglas en inglés).

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

Ensayo EspA ax-nr I

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

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

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

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

^a Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis
^f 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 Kromea 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 y RMN, hasta las semanas 156 y 104 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

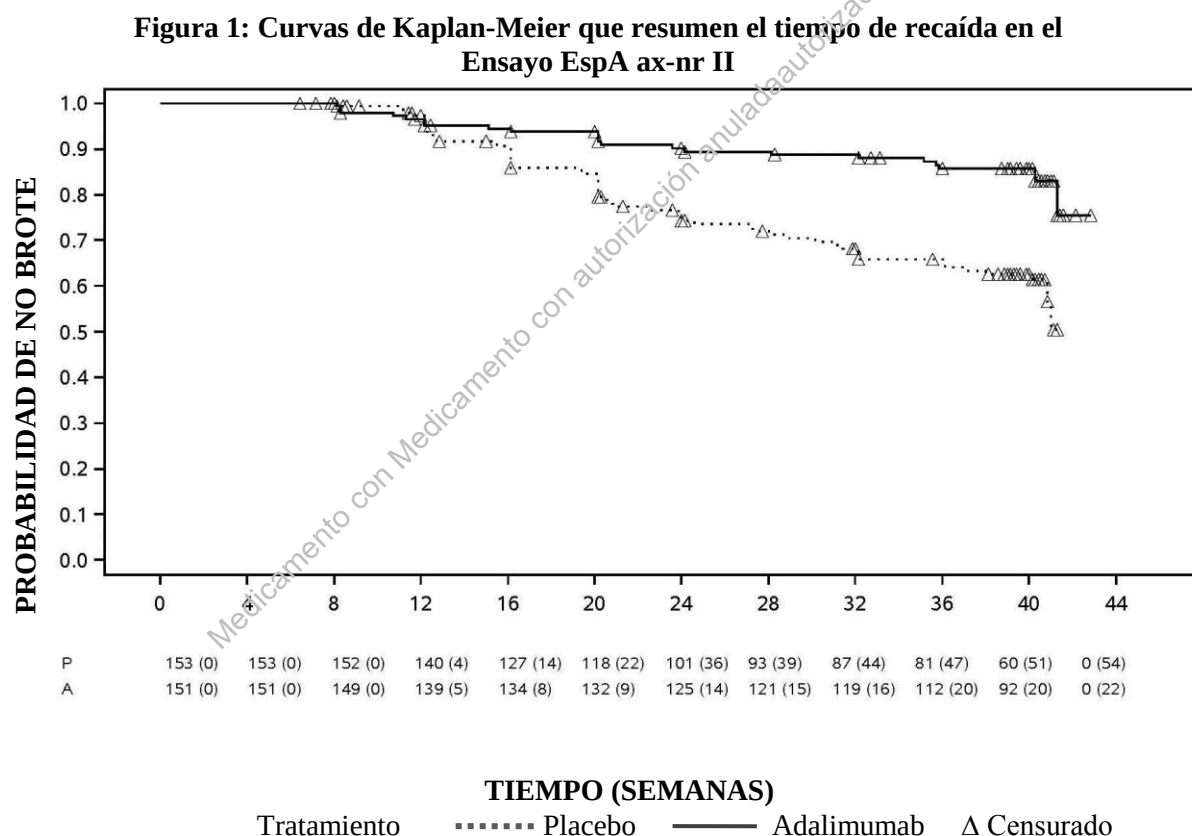
La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ y en el índice del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés)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

Ensayo EspA ax-nr II

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

Estos pacientes también presentaban evidencia objetiva de inflamación en RMN en las articulaciones sacroilíacas o vertebral o PCR-us elevado. Los pacientes que alcanzaron remisión sostenida durante al menos 12 semanas ($n=305$) (ASDAS $< 1,3$ en las semanas 16, 20, 24, y 28) durante la fase abierta fueron posteriormente aleatorizados para continuar recibiendo tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas ($n=152$) o placebo ($n=153$) durante 40 semanas adicionales en la fase de doble ciego controlada con placebo (duración total del estudio 68 semanas). A los pacientes que recayeron durante la fase de doble ciego se les administró tratamiento de rescate con adalimumab 40 mg cada dos semanas durante al menos 12 semanas.

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



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 Kromea mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa comparado con los pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante la fase de doble ciego del ensayo (Tabla 15).

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

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

^a Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis

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

^c Puntuación de actividad de enfermedad de Espondilitis Anquilosante

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

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

Artritis psoriásica

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

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

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

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

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

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

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo de artritis psoriásica I eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato.

Las respuestas ACR se mantuvieron en el ensayo de extensión abierto hasta la semana 136.

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

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

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

Psoriasis

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

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

El ensayo clínico psoriasis II (CHAMPION) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de metotrexato de 7,5 mg que se fue incrementando hasta la semana 12, con un máximo de 25 mg, o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) durante 16 semanas. No se dispone de datos comparativos de adalimumab y metotrexato pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con metotrexato

que consiguieron una respuesta superior o igual al PASI 50 a la semana 8 y/o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI inicial era 19,7 y la puntuación PGA inicial comprendía desde “media” (<1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

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

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

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

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg de adalimumab en semanas alternas N = 814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Aclaramiento total/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro ^b p<0,001, adalimumab vs. placebo		

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

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexato N = 110 n (%)	40 mg de adalimumab en semanas alternas N = 108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Aclaramiento total/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 adalimumab vs. placebo ^b p<0,001 adalimumab vs. metotrexato ^c p<0,01 adalimumab vs. placebo ^d p<0,05 adalimumab vs. metotrexato			

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

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

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retirada y retratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA “moderado” o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó un rebote durante el periodo de retirada. Un total del 76,5% (218/285) de los pacientes que entraron en el periodo de retratamiento tuvieron una respuesta PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron o no durante la retirada (69,1% [123/178] y 88,8% [95/107] para los pacientes que recayeron y no recayeron durante la retirada respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada.

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

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

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

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

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

Variable	Semana 16 placebo-control	Semana 26 placebo-control	Semana 52 abierto
----------	------------------------------	------------------------------	----------------------

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

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

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

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

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8mg/kg en semanas alternas N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotrexato		
^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		
^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Tras este periodo de tiempo se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones de 52.6% (10 de 19 pacientes).

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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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

Tabla 21
Inducción de Remisión clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)

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

Todos los 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 las pautas de inducción 160/80 mg y 80/40 mg en la semana 8, siendo los efectos adversos más frecuentes en el grupo 160/80 mg.

En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la Tabla 22.

Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

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

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

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

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

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

^a De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

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

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

Calidad de vida

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

inmunomodulador) para EC. Además, previamente los sujetos podían haber perdido respuesta o sido intolerantes a infliximab.

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

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a Dosis Bajas o a Dosis Estándar que se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23
Pauta de mantenimiento

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

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la Tabla 24. Las tasas de interrupción de corticosteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 25.

Tabla 24
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 <i>versus</i> Dosis baja.			

Tabla 25
Estudio de EC pediátrica
Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas

	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas	Dosis bajas 20/10 mg semanas alternas	Valor p¹
Interrupción de corticoesteroides	N= 33	N=38	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Interrupción de inmunomoduladores²	N=60	N=57	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisión de fistulas³	N=15	N=21	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52,	40,0%	23,8%	0,303

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

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

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

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

Los resultados del estudio poblacional UC-II se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26
Respuesta, remisión y curación de la mucosa en el ensayo UC-II
(porcentaje de pacientes)

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

La Remisión Clínica es una puntuación Mayo ≤ 2 con ninguna subpuntuación > 1 ;

La Respuesta Clínica se reduce en una puntuación Mayo respecto al inicio ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$, más una reducción de la subpuntuación del sangrado rectal [RBS] ≥ 1 o una RBS absoluta de 0 o 1.

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

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

^a En aquellos que recibían corticoesteroides en estado basal.

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

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

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

Tasas de hospitalización

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

Calidad de vida

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

Uveítis

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

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

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

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue “tiempo hasta fallo del tratamiento”. Se definió el fallo a tratamiento mediante un resultado multicomponente 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).

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

Tabla 27
Tiempo hasta fallo del tratamiento en los estudios UV I y UV II

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

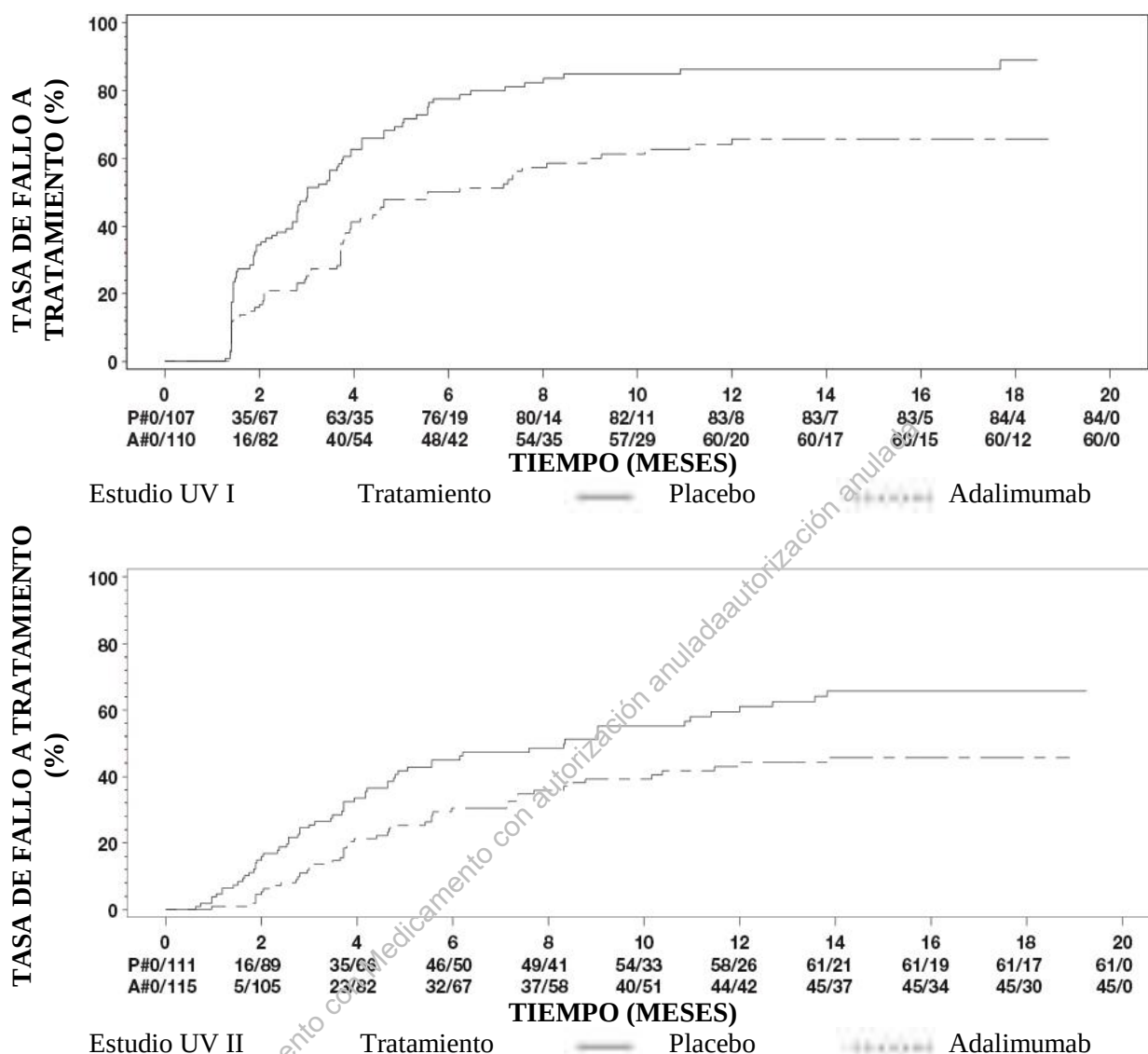
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

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

^b Valor p bilateral del test Log Rank.

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

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



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

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

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

antes de la semana 78, el 11% fue debido a efectos adversos, y el 5% fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

Calidad de Vida

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

Uveítis pediátrica

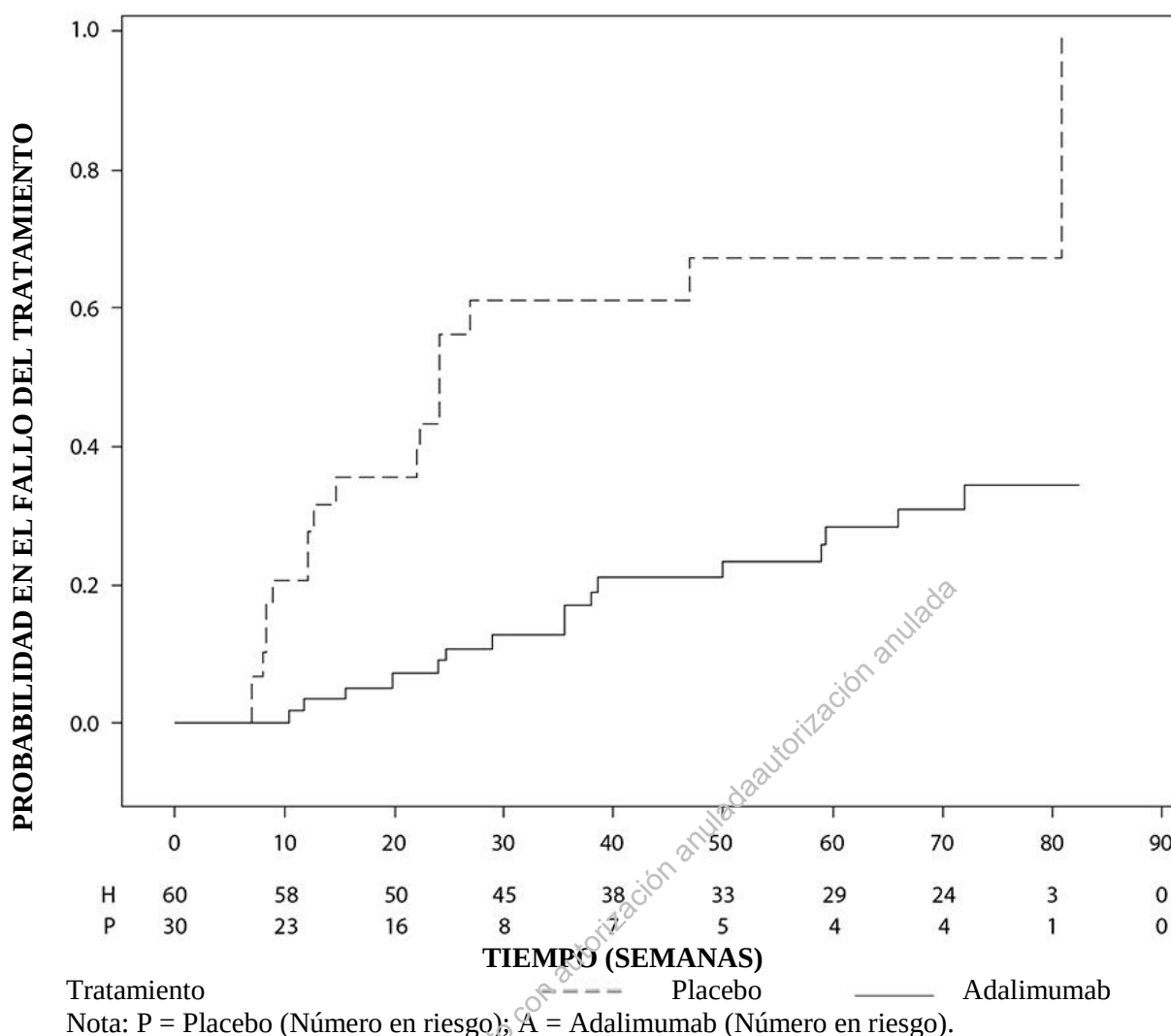
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y <18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato.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

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

Respuesta clínica

Adalimumab retrasó de forma significativa el tiempo hasta fallo del tratamiento en comparación con el placebo (Ver Figura 3, $P < 0,0001$ del log rank test). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75% respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo ($HR = 0,25$ [ICI 95 %: 0,12- 0,45]).

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



Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la

administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96 % de las plasmáticas.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado estacionario fue aproximadamente 5 µg/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 µg/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/m² (hasta un máximo de 40mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la semana 20 a la 48) fue $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 %CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

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

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

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

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

Tras la administración subcutánea de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media ($\pm$ DS) de las concentraciones de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue 7.4 ± 5.8 µg/ml (79% CV).

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

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un corte de 40 kg de peso corporal. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la Dosis Estándar (40/20 mg en semanas alternas) o Dosis Baja (20/10 mg en semanas alternas). La media ($\pm$ DS) de la concentración sérica

valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

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

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

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

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

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

Eliminación

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

Insuficiencia renal o hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Fosfato disódico dihidrato
Manitol
Cloruro de sodio
Ácido cítrico, monohidrato
Citrato de sodio
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Una única jeringa precargada o pluma precargada de Kromeya se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C durante un periodo de hasta 14 días. La jeringa precargada o la pluma precargada se deben proteger de la luz y desechar si no se usa dentro del periodo de 14 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Kromeya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

0,8 ml de solución inyectable en jeringa precargada (vidrio tipo I) con una aguja 29G de pared fina y de ½ pulgada, con capuchón sin látex y protector de aguja, un émbolo (goma sintética) y alas de sujeción para los dedos.

Tamaños de envase:

- 2 jeringas precargadas con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 6 jeringas precargadas con 6 toallitas impregnadas en alcohol.

Kromeya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

0,8 ml de solución inyectable en pluma precargada Physioject™ que contiene una jeringa precargada (vidrio de Tipo I) con una aguja 29G de pared fina y de ½ pulgadas con capuchón sin látex y un émbolo (goma sintética). La pluma es de un dispositivo de inyección mecánico, desechable, portátil y de un único uso.

Tamaños de envase:

- 2 plumas precargadas, con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 6 plumas precargadas, con 6 toallitas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunas presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH.
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kromeya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

2 de Abril de 2019

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

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kromea 40 mg/0,8 ml solución inyectable para uso pediátrico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Kromea en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Kromea puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia a 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 Kromea en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a enteritis

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

Psoriasis pediátrica en placas

Kromea 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.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Uveítis pediátrica

Kromea 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 al tratamiento convencional, o en los que el tratamiento convencional no es adecuado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Kromea debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las patologías en las que Kromea está indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Kromea (ver sección 4.4). A los pacientes tratados con Kromea se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes se pueden auto-inyectar Kromea si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

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

Posología

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

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

Tabla 1. Dosis de Kromea 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 reconsiderar cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

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

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

Artritis asociada a enteritis

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

Tabla 2. Dosis de Kromea para pacientes con artritis asociada a enteritis

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 enteritis menores de 6 años de edad.

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Tabla 3. Dosis de Kromea 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 Kromea, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

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

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

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

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

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la 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 no es relevante para esta indicación.

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

Uveítis pediátrica

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

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

Tabla 5. Dosis de Kromea para pacientes pediátricos con uveítis

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

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

El uso de Kromea en niños menores de 2 años en esta indicación no es relevante.

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

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

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Forma de administración

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

Kromea está disponible en otras presentaciones.

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar de forma clara el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

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

El tratamiento con Kromea 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 Kromea 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 Kromea se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Kromea 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 Kromea 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 adalimuma.

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

Tuberculosis

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

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

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

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

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

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

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 Kromea.

Otras infecciones oportunistas

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

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

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias 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 poscomercialización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se ha notificado la aparición de neoplasias 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 poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de neoplasias malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

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

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

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

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de neoplasias malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab comparado con el grupo control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias 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 biopsia 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 Kromea 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, cardenales, hemorragia, palidez) cuando estén siendo tratados con Kromea. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Kromea.

Vacunas

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

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, que se actualice del calendario de vacunaciones de acuerdo con las directrices de inmunización en vigor antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.

Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (p.ej., vacuna BCG) a 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 cardíaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Kromea 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 Kromea y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Kromea (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF

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

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

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab o es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de

eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Kromea 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 Kromea 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 ancianos.

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Excipientes con efecto conocido

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil.

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

Embarazo

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

En un registro de cohortes prospectivo, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120

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

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

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

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

Lactancia

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

4.8 Reacciones adversas

Los estudios clínicos en pacientes con hidradenitis supurativa se incluyen en esta sección simplemente por motivos de salud pública. Sin embargo, se debe tener en cuenta que Kromea no está destinado ni autorizado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a enteritis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,

psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos controlados pivotaes que incluyeron 6.089 pacientes tratados con Kromea y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9% para los pacientes tratados con Kromea 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 con el uso de Kromea infecciones mortales o potencialmente mortales (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

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

Población pediátrica

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 6
Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpética)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral),

	Poco frecuentes	infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
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	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión radicular
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barre) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubefacción, hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea,

	Poco frecuentes	tos 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, síndrome Sicca
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, bilirrubina elevada
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Fallo hepático ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria, aumento de cardenales (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾

	No conocida	reacción liquenoide en la piel ¹⁾ Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo creatina fosfoquinasa en sangre elevada)
	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 la zona de inyección (incluyendo eritema en la zona de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Trastornos de la coagulación y hemorrágicos (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), determinación de autoanticuerpos positiva (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), lactato deshidrogenasa en sangre elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	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.

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 la zona de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en la zona 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 la zona de administración.

Infecciones

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

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

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, 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.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias 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 ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias 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 un 9,6 por 1.000 pacientes/año, aproximadamente. La incidencia observada de linfomas es de 1,3 por 1.000 pacientes/año, aproximadamente.

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año, aproximadamente. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

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

Autoanticuerpos

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

Efectos hepatobiliares

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

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 CI50 de 0,1-0,2 nM).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Kromea, 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) comparado 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 Kromea. Los pacientes tratados con Kromea generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se ha observado un rápido descenso en los niveles de Proteína C reactiva (PCR), después del tratamiento con Kromea. 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 idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de FAMES o prednisona (≤ 0.2 mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de Kromea 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 7.

Tabla 7
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 Kromea 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 32 semanas adicionales o hasta brote de la enfermedad, en semanas alternas. Los

criterios de brote de la enfermedad se definieron como un empeoramiento $\geq 30\%$ desde el nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios ACR-pediátricos básicos, en ≥ 2 articulaciones activas y mejora de $> 30\%$ en no más de 1 de 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o enbrote de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser reclutados en la fase de extensión abierta.

Tabla 8
Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo de AIJ

Extracto	MTX		No- MTX	
Fase				
Inicial abierta tras 16				
Respuesta ACRpediátrico 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)
Brote de la enfermedad después de 32 semanas ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Tiempo medio hasta brote 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 Kromea a lo largo del ensayo. Un total de 19 sujetos, de los cuales 11 pertenecían inicialmente al grupo de edad de 4 a 12 y 8 al grupo de 13 a 17 años, fueron tratados durante 6 años o más.

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

pJIA II

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Kromea en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2- <4 años o con 4 años y peso inferior <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de área de superficie corporal de Kromea 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. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la Semana 12 y en la Semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron ACR 30 pediátrico en la Semana 24 ($n=27$ de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrica se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron Kromea a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis asociada a enteritis

Se evaluó la seguridad y eficacia de Kromea en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis asociada a enteritis moderada. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 24 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m² de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto al inicial de la Semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor y/o sensibilidad), que se alcanzó con una media de -62,6% (cambio porcentual medio de -88,9%) en pacientes en el grupo de adalimumab comparado con el -11,6% (cambio porcentual medio -50%) en pacientes en el grupo placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la Semana 156 para los 26 de 31 pacientes (84%) del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. A pesar de que no sea estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes mostraron mejoras clínicas en variables secundarias como el número de zonas de enteritis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la respuesta ACR pediátrica y la respuesta ACR 70 pediátrica.

Adultos con artritis reumatoide

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

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

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años. Los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o bien seguir con su tratamiento reumatológico anterior siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado

durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de adalimumab o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

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

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

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Kromea que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9
Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo
(Porcentaje de pacientes)

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

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

^b 40 mg Kromea administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

**p<0,01, Kromea versus placebo

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

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

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

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con adalimumab en la Semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la Semana 104 (ver Tabla 10).

Tabla 10
Respuestas ACR en el Ensayo de artritis reumatoide V
(Porcentaje de pacientes)

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

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

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

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

Respuesta radiográfica

En el ensayo de artritis reumatoide III, en el que los pacientes tratados con adalimumab habían tenido artritis reumatoide durante una media de 11 años, se valoró radiográficamente el daño estructural 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 11).

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 Kromea 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 48 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio desde el inicio en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes originalmente tratados con 40 mg de Kromea en semanas alternas se evaluaron radiográficamente. De estos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el basal en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos.

Tabla 11
Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el Ensayo de artritis reumatoide III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (IC ^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

^ametotrexato

^bIC 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y Kromea.

^cBasado en análisis de rango

^dEstrechamiento del espacio articular

En el ensayo de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver Tabla 12).

Tabla 12
Principales cambios radiográficos en la Semana 52 en el Ensayo 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

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

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

^cel 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 $\leq$ 0,5) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab /metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) comparado con la monoterapia con metotrexato (37,4 % y 33,5 % respectivamente, $p < 0,001$) y con la monoterapia con adalimumab (50,7 %, $p < 0,002$ y 44,5 %, $p < 0,001$ respectivamente).

En la extensión abierta del ensayo de artritis reumatoide V, el cambio medio desde el inicial 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, por sus siglas en inglés) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales a la Semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de Kromea mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel inicial hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el ensayo de artritis reumatoide III se observó lo mismo a la Semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado (SF 36, por sus siglas en inglés) para todas las dosis/pautas de adalimumab en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés) 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, por sus siglas en inglés) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos de artritis reumatoide I, III, IV).

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

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

Psoriasis pediátrica en placas

Se evaluó la eficacia de adalimumab en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de 114 pacientes pediátricos desde los 4 años de edad con psoriasis crónica en placas grave (definida por una Valoración global del médico (PGA, por sus siglas en inglés) ≥ 4 o un BSA $> 20\%$ ó $> 10\%$ con lesiones muy gruesas o con una respuesta PASI ≥ 20 ó ≥ 10 (PASI, por sus siglas en inglés - Índice de gravedad y área de psoriasis) con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico, helioterapia o fototerapia.

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

Tabla 13: 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/lesiones mínimas	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexato

^b $P=0.027$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c $P=0.083$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Entonces se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones de 52.6% (10 de 19 pacientes).

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

Psoriasis en placas en adultos

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (BSA $\geq 10\%$ y PASI ≥ 12 o ≥ 10) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos aleatorizados doble ciego. El 73 % de los pacientes incluidos en los Ensayos de Psoriasis I y

II habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia. Se estudió también la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave con psoriasis de mano y/o pie concomitante que eran candidatos para tratamiento sistémico en un ensayo aleatorizado doble ciego (Ensayo de Psoriasis III).

En el ensayo clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1.212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A, los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Tras 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 basal), 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 al inicio fue de 18,9 y la PGA abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %).

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

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

En los ensayos de psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor basal en la Semana 16 (ver Tablas 14 y 15).

Tabla 14
Ensayo Ps I (REVEAL)
Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N=398 n (%)	40 mg de adalimumab en semanas alternas N=814
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Tabla 15
Ensayo Ps II (CHAMPION)
Resultados de eficacia a las 16 semanas

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

^a p<0,001 adalimumab vs. placebo

^b p<0,001 adalimumab vs. metotrexato

^c p<0,01 adalimumab vs. placebo

^d p<0,05 adalimumab vs. metotrexato

En el ensayo de Psoriasis I, el 28 % de pacientes que fueron respondedores PASI 75 y que fueron re-aleatorizados a placebo en la Semana 33 en comparación con el 5% de los pacientes que continuaron su tratamiento con adalimumab, p<0.001, experimentaron una “pérdida de respuesta adecuada” (puntuación PASI entre las Semanas 33 y 52 resultante en <PASI 50 respecto al valor basal, con un incremento mínimo de 6 puntos en el índice PASI a la Semana 33). De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la re-aleatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de retratamiento, respectivamente.

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

Un total de 347 respondedores estables participaron en un estudio de extensión abierto de evaluación de retirada y re-tratamiento. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA “moderado” o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó un rebrote durante el periodo de retirada. Un total del 76,5% (218/285) de los pacientes que entraron en el periodo de retratamiento tuvieron una respuesta PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron o no durante la retirada (69,1% [123/178] y 88,8% [95/107] para los pacientes que recayeron y no recayeron durante la retirada respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada.

Se demostraron mejoras significativas a Semana 16 en comparación con placebo (Ensayos I y II) y MTX (Ensayo I II) en el DLQI (Dermatology Life Quality Index – índice de calidad de vida en dermatología) En el Ensayo I las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

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

En el Ensayo Psoriasis III (REACH) se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 72 pacientes con psoriasis en placa crónica de moderada a grave y psoriasis en manos y/o pies. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas

alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron Kromea alcanzaron PGA “sin lesiones” o “mínimas lesiones” en las manos y/o pies en comparación con pacientes que recibieron placebo (30,6% frente 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 16).

Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA $\geq 10\%$ (60 % de los pacientes) y BSA $< 10\%$ y $\geq 5\%$ (40 % de los pacientes)).

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

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

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

En la Semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a Dosis Bajas o a Dosis Estándar que se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17
Pauta de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis Bajas	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg Semanas alternas	20 mg Semanas alternas
≥ 40 kg	20 mg Semanas alternas	40 mg Semanas alternas

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el basal) se presentan en la Tabla 18. Las tasas de interrupción de corticosteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 19.

Tabla 18
Estudio de EC pediátrica
PCDAI Remisión y respuesta clínica.

	Dosis estándar 40/20 mg Semanas alternas	Dosis bajas 20/10 mg Semanas alternas	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 19
Estudio de EC pediátrica
Interrupción de corticosteroides 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 corticosteroides	N= 33	N=38	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Interrupción de inmunomoduladores²	N=60	N=57	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remisión de fistulas³	N=15	N=21	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ valor p para la comparación Dosis estándar versus Dosis bajas.

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

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

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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

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

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

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la Tabla 22.

Tabla 20
Inducción de Remisión clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)

	Ensayo de enfermedad de Crohn I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			Ensayo de enfermedad de Crohn II: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Semana 4					
Remisión clínica	12%	24%	36%*	7%	21%*

Respuesta clínica (CR- 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**
-----------------------------	-----	-----	-------	-----	-------

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Se observaron incidencias similares de remisión para las pautas de inducción 160/80 mg y 80/40 mg en la Semana 8, siendo los efectos adversos más frecuentes en el grupo 160/80 mg. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la Semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la Semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la Tabla 23.

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 21
Mantenimiento de la Remisión Clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)

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

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

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

^a De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

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

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

Calidad de vida

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

Uveítis pediátrica

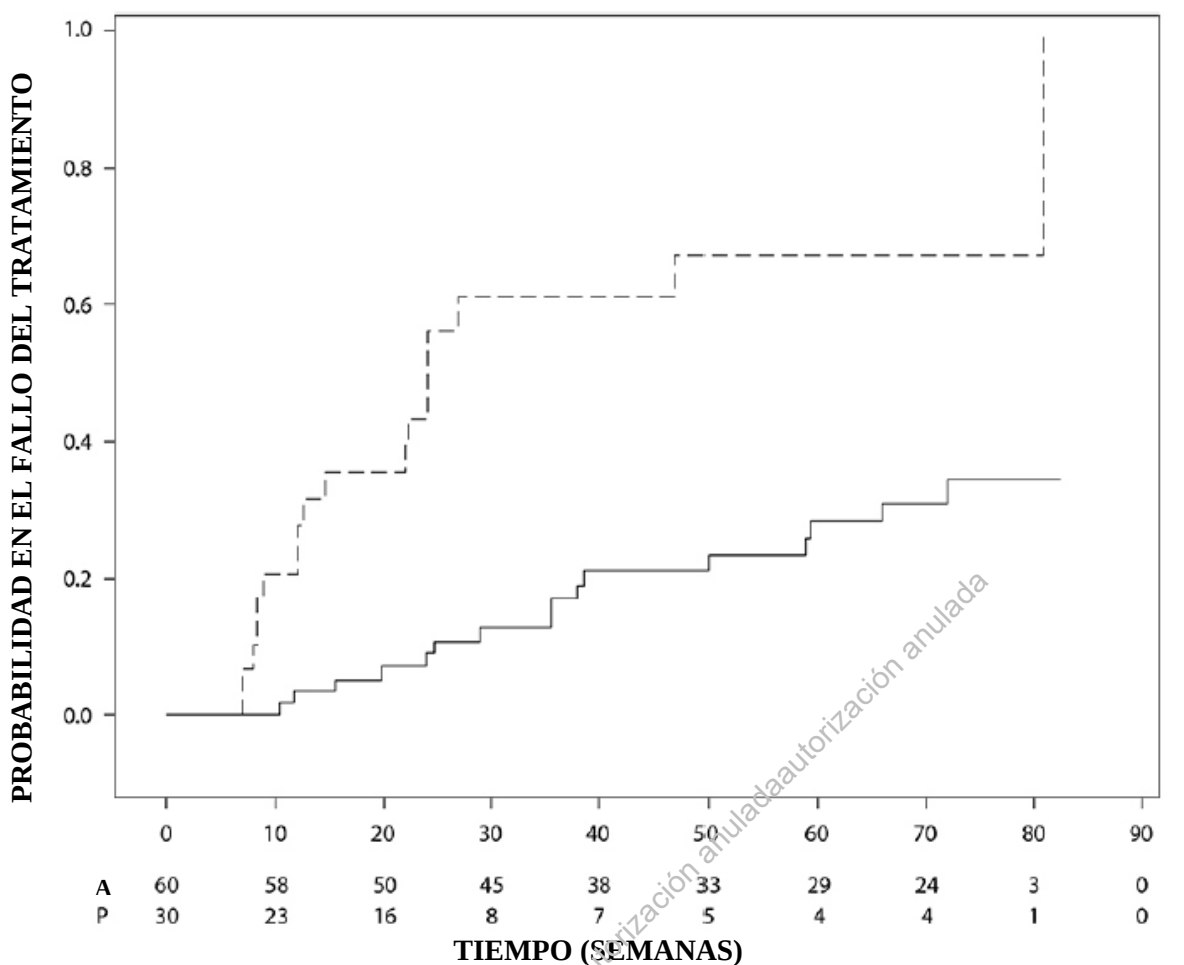
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato.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

La variable principal fue “el tiempo hasta fallo del tratamiento”. Los criterios determinantes del fallo fueron un empeoramiento o una no mejora mantenida de la inflamación ocular; una mejora parcial con desarrollo de co-morbilidades oculares mantenidas; o un empeoramiento de las co-morbilidades, 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 1, $P < 0,0001$ del log rank test). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75% respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo (HR = 0,25 [IC 95%: 0,12 - 0,49]).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier que resume el Tiempo hasta Fallo del Tratamiento en el Estudio de Uveítis Pediátrica



Tratamiento Placebo Adalimumab

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

Uveítis en adultos

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

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

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

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

Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo a tratamiento en pacientes tratados con Kromea 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 22
Tiempo hasta fallo del tratamiento en los Estudios UV I y UV II

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

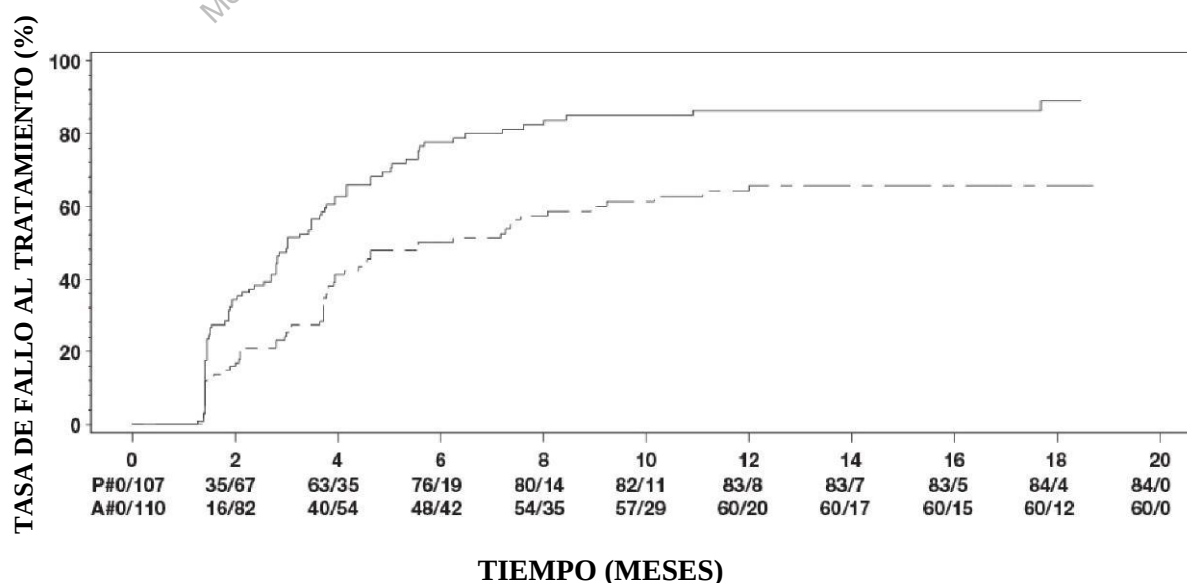
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 (Estudio UV I), o hasta o después de la Semana 2 (Estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

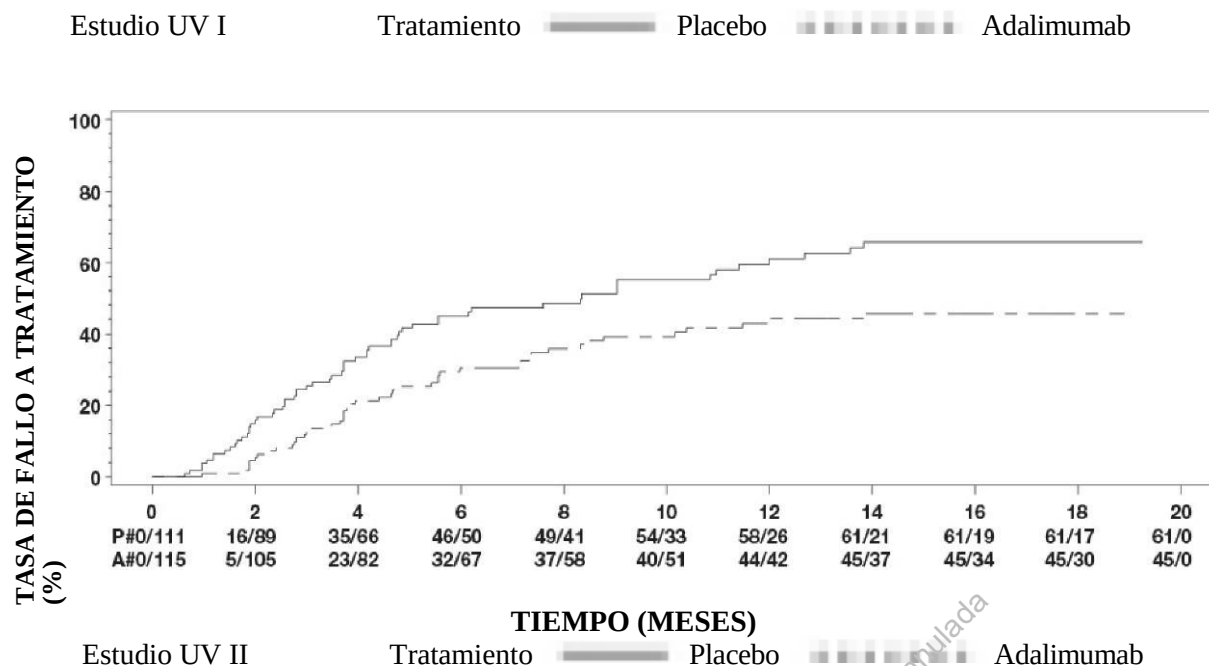
^a HR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

^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 del Tratamiento en o después de la Semana 6 (Estudio UV I) o de la Semana 2 (Estudio UV II)





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

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

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

Calidad de Vida

Se midieron los resultados notificados por los pacientes respecto a la funcionalidad relacionada con la visión usando el cuestionario NEI VFQ-25. Kromea 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 Kromea 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

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la Semana 20 a la 48) fue $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 %CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

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

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

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

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

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

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

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

En base a los datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ARE), se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta PedACR50. La

concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta PedACR50 (EC50) fue 3 µg/ml (95% IC: 1-6 µg/ml).

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

Adultos

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

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

En pacientes adultos con psoriasis, la media ($\pm$ DS) de las concentraciones en el punto mínimo del estado estacionario fue 5 µg/ml durante la monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de Kromea en la Semana 2 alcanzan concentraciones séricas de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/ml durante el periodo de inducción. Una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2 alcanza concentraciones séricas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. La media de los niveles en estado estacionario de aproximadamente 7 µg/ml se observaron en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

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

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

Eliminación

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

pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia hepática o renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal/perinatal en monos cinomolgos con dosis de 0, 30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) que no ha revelado 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

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Fosfato disódico dihidrato
Manitol
Cloruro de sodio
Ácido cítrico, monohidrato
Citrato de sodio
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Kromea 40 mg / 0,8 ml solución inyectable para uso pediátrico se puede almacenar hasta 14 días a una temperatura máxima de 25° C. El vial se debe proteger de la luz y desecharse si no se utiliza en 14 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Kromea 40 mg/0,8 ml solución inyectable para uso pediátrico en vial de un solo uso
0,8 ml de solución en vial (vidrio tipo I), cerrado con tapón de goma (goma sintética) y cápsula de aluminio.

Cada caja contiene 1 vial, 1 jeringa estéril, 1 aguja estéril, 1 adaptador para el vial y 2 toallitas impregnadas en alcohol.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1357/001

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

2 de abril de 2019

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

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

ANEXO II

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

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

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

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

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Suiza

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Los requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad para este medicamento figura en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización subsecuente publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

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

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

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kromea 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada de 0.8 ml contiene 40 mg de adalimumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódicodihidrato, manitol, cloruro de sodio, ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
2 jeringas precargadas
2 toallitas impregnadas en alcohol
6 jeringas precargadas
6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea
Para un solo uso

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.

Consultar el prospecto para obtener más información sobre el almacenamiento alternativo.

Conservar la jeringa precargada en la caja para protegerlo de la luz.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

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

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluye código de barras 2D con el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

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

JERINGA/ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kromea 40 mg inyección
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8ml

6. OTROS

Medicamento con Medicamento con autorización anulada autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kromea 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de adalimumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódicodihidrato, manitol, cloruro de sodio, ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
2 plumas precargadas
2 toallitas impregnadas en alcohol
6 plumas precargadas
6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea
Para un solo uso

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.

Consultar el prospecto para obtener más información sobre el almacenamiento alternativo.

Conservar la pluma precargada en la caja para protegerlo de la luz.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

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

Kromeya 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluye código de barras 2D con 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

Kromeya 40 mg inyección
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kromea 40 mg/0,8 ml solución inyectable para uso pediátrico
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico dihidrato, manitol, cloruro de sodio, ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial
1 jeringa de inyección estéril
1 aguja estéril
1 adaptador de vial
2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea
Cada componente es 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.
Consultar el prospecto para obtener más información sobre el almacenamiento alternativo.

Conservar el vial en la caja para protegerlo de la luz.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1357/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kromeya 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluye código de barras 2D con el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kromea 40 mg/0,8 ml inyección
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,8 ml

6. OTROS

Para un solo uso

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

Prospecto: Información para el paciente

Kromea 40 mg solución inyectable en jeringa precargada adalimumab

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

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

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

1. Qué es Kromea y para qué se utiliza

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

Kromea está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a enteritis,
- espondilitis anquilosante,
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa y
- uveítis no infecciosa.

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

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNF α , Kromea bloquea su acción y reduce el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a enteritis

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

Kromeya 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 enteritis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si el efecto de estos medicamentos no es suficiente, los pacientes recibirán Kromeya para tratar su artritis idiopática poliarticular o artritis asociada a enteritis.

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.

Kromeya se utiliza en adultos para tratar estas enfermedades. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos. Si el efecto de estos medicamentos no es suficiente, recibirá Kromeya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

Kromea se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Kromea también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para el uso de medicamentos aplicados sobre la piel ni para tratamientos con luz ultravioleta.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Kromea 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 Kromea para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Kromea se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si el efecto de estos medicamentos no es suficiente, le recetarán Kromea 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 puede dar lugar a una disminución de la visión y/o la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Kromea actúa reduciendo esta inflamación.

Kromea 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 Kromea

No use Kromea

- 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, incluida tuberculosis, sepsis (infección de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones inusuales asociadas con un sistema inmunitario debilitado). 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 cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

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

Reacción alérgica

- Si presenta una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Kromea 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 Kromea. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Kromea podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si presenta una función pulmonar reducida. Estas infecciones pueden ser más graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos inusuales y sepsis (infección de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar interrumpir temporalmente el tratamiento con Kromea.

Tuberculosis (TB)

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

Infección por viaje/recurrente

- Informe a su médico si ha vivido 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 con VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar la infección por VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación de la infección por VHB puede poner en peligro su vida.

Paciente mayor de 65 años

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Kromea. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la

aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Kromea. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

Intervenciones quirúrgicas o dentales

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

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 Kromea. Informe inmediatamente a su médico si siente síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

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

Insuficiencia cardíaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas graves de corazón. Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Kromea, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. 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, hemorragia o aspecto pálido

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

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF α . Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cánceres que afectan a las células sanguíneas y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Kromea 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 adalimumab.

- 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 dañadas en su piel o si las marcas o zonas dañadas existentes cambian de apariencia.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF α . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF α es adecuado en su caso.

Síndrome similar al lupus

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

Niños y adolescentes

- Vacunación: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Kromea.
- No administre Kromea a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No use la jeringa precargada de 40 mg o la pluma precargada de 40 mg si se recomiendan dosis distintas de 40 mg.

O

tros medicamentos y Kromea

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

Kromea 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 Kromea junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. La combinación de adalimumab y otros antagonistas de TNF α y anakinra o abatacept no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se le recomienda evitar quedarse embarazada y debe hacer uso de métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Kromea y continuar con su uso durante al menos 5 meses después de la última administración de Kromea. Si se queda embarazada, debe acudir a su médico.

Kromea se debe usar 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.

Kromea se puede usar durante la lactancia.

Si utiliza Kromea 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 Kromea durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna (para más información sobre vacunas ver sección “Vacunación”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Kromea sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Kromea.

Kromea contiene sodio

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

3. Cómo usar Kromea

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

Kromea se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). Los pacientes que necesiten una dosis menor de 40 mg deben usar la presentación del vial de 40 mg de Kromea.

La dosis recomendada de Kromea en cada uno de los usos aprobados se muestra en la siguiente tabla.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Adultos	40 mg en semanas alternas	En artritis reumatoide, el tratamiento con metotrexato se mantiene junto con Kromea. Si su médico decide que el metotrexato no es adecuado, Kromea puede administrarse solo. Si tiene artritis reumatoide y no recibe metotrexato junto con Kromea, su médico puede decidir administrar 40 mg semanalmente u 80 mg en semanas alternas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No aplica
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen entre 10 kg de peso y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No aplica

Artritis relacionada con enteritis		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No aplica
Niños y adolescentes desde 6 años que pesen entre 15 kg de y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No aplica

Psoriasis en placa		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Adultos	Dosis inicial de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Kromea durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.	Dependiendo de su respuesta, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años que pesen 30 kg o más	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No aplica
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años que pesen entre 15 kg y menos de 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No aplica

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años que pesen 40 kg o más	Dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguidas de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede	Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.

	prescribir una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) 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.	
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años que pesen menos de 40 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede prescribirle una primera dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguidas de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos) seguida de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día). A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Adultos	Dosis inicial de 80 mg (dos inyecciones en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Kromea durante el tiempo que le haya indicado su médico.	Se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune mientras se usa Kromea. Kromea también se puede administrar sólo.
Niños y adolescentes desde 2 años de edad que pesen menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	Su médico puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una

		semana antes de empezar con la pauta habitual.
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	Su médico puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual. Se recomienda el uso de Kromea junto con metotrexato.

Forma y vía de administración

Kromea se administra mediante inyección bajo la piel (vía subcutánea). Para instrucciones de uso, consulte la sección 7 “Instrucciones de uso”.

Si usa más Kromea del que debe

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

Si olvidó usar Kromea

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

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

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

- signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio, tos;

- síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;
- signos de cáncer de piel tales 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 (una hinchazón palpable con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;

- síndrome Sicca (que incluye ojos y boca seca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el organismo que provoca la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones 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, incluido el cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (más frecuentemente como una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión nerviosa);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema facial (hinchazón);
- 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 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema facial (hinchazón) asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (inflamación localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

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

Algunos efectos adversos observados en los ensayos 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;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;

- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Kromea

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

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

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), una única jeringa precargada de Kromea se puede almacenar a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo máximo de 14 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar a temperatura ambiente, la jeringa precargada, **se debe usar en los siguientes 14 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera.

Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa 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 Kromea

El principio activo es adalimumab. Cada jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

Los demás componentes son: Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico dihidrato, manitol, cloruro de sodio, ácido cítrico, monohidrato, citrato de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kromeya 40 mg solución inyectable en jeringa precargada se suministra como 0,8 ml de una solución estéril, incolora y clara de 40 mg de adalimumab.

La jeringa precargada de Kromeya se suministra en una jeringa de vidrio con protector de aguja y alas de sujeción para los dedos. Cada envase contiene 2 ó 6 jeringas precargadas y 2 ó 6 toallitas empapadas en alcohol.

Kromeya puede estar disponible en vial, en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

Responsable de la fabricación

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

7. Instrucciones de uso.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Kromeya. Su médico debe mostrarle cómo preparar e inyectar Kromeya usando la jeringa precargada antes de utilizar el medicamento por primera vez. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

7. Instrucciones De Uso

Kromeya[®]

Jeringa precargada de un solo uso
(adalimumab) para inyección
subcutánea 40 mg



Nota: imágenes sólo con fines ilustrativos.

Lea cuidadosamente todas estas instrucciones antes de usar su jeringa precargada de Kromeya.

Información importante

- Sólo utilice la jeringa precargada de Kromeya si su profesional sanitario le ha enseñado a usar la jeringa precargada correctamente. □
- Kromeya es una jeringa precargada de un solo uso.
- La jeringa precargada de Kromeya tiene un protector transparente de la aguja que cubre la aguja después de que se completa la inyección.
- Los niños menores de 12 años no pueden inyectarse a ellos mismos y la inyección debe ser realizada por un adulto entrenado.
- Mantenga la jeringa precargada de Kromeya y el contenedor para eliminar objetos punzantes fuera del alcance y la vista de los niños.
- No agitar. La agitación puede dañar la jeringa precargada y el medicamento.
- No use la jeringa precargada de Kromeya si el líquido se ve turbio, cambia de color, o si tiene partículas o escamas. El líquido debe ser claro e incoloro.
- No intente activar el protector transparente de la aguja antes de inyectarse.
- No introduzca los dedos en la abertura del protector transparente de la aguja.
- No use una jeringa precargada de Kromeya que haya sido congelada o expuesta a la luz directa del sol.
- No utilice la jeringa precargada de Kromeya si se ha caído o aplastado, ya que la jeringa precargada puede romperse incluso si no puede ver la rotura.

Utilice en su lugar una jeringa nueva precargada.

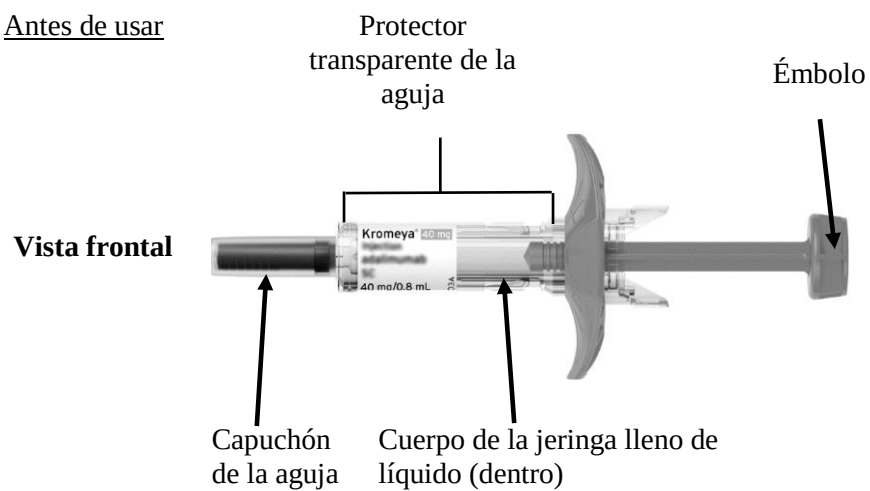
Información de almacenamiento

- Mantenga la jeringa precargada en su caja original para protegerla de la luz.
- Conserve la jeringa precargada en la nevera, entre 2°C y 8°C.
- Si es necesario, por ejemplo, cuando se viaja, una única jeringa precargada puede almacenarse a

temperatura ambiente hasta 14 días.

Familiarícese con su jeringa precargada Kromea

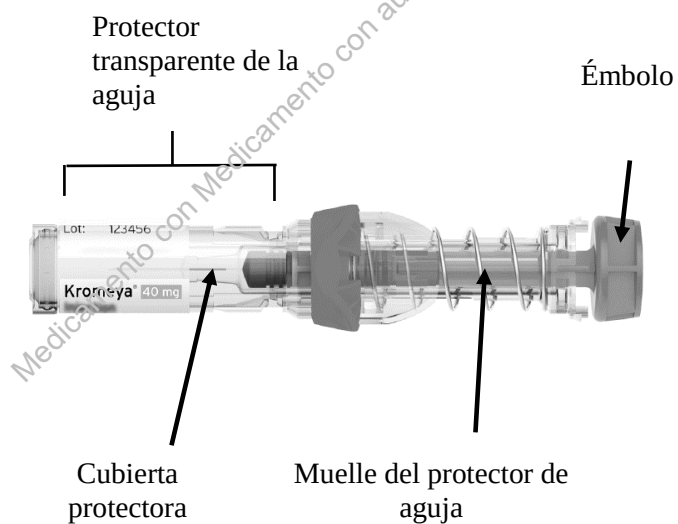
Antes de usar



Vista trasera



Después de usar



Paso 1 Prepare su Inyección

Paso 1: Preparación

Cada caja de Kromea jeringa precargada viene con dos o seis jeringas.

1.1 Prepare una superficie plana y limpia, como una mesa o un mostrador, en un área bien iluminada.

1.2 Usted también necesitará (Figura A):

- ▣ una toallita impregnada en alcohol (incluida en la caja)
- ▣ un algodón o gasa, y
- ▣ un contenedor para eliminar objetos punzantes.

Abra su contenedor para eliminar objetos punzantes para que esté listo para su uso.



Figura A

1.3 Saque la caja de la nevera (Figura B).

1.4 Compruebe la fecha de caducidad (CAD) (Figura B).

Advertencia: No usar si la fecha de caducidad ya ha pasado.

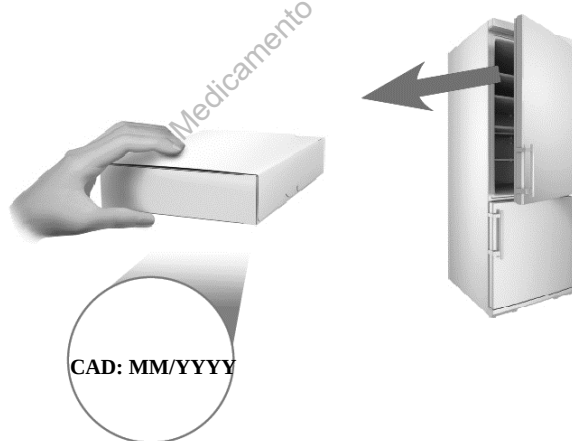


Figura B

1.5 Precaución: No coja la jeringa por el émbolo o por el protector de la aguja. Si lo hace podría dañar la jeringa o activar el protector transparente de la aguja.

Saque una jeringa de la caja original:

- coloque dos dedos en el centro del protector transparente de la aguja.
- tire de la jeringa hacia arriba y hacia afuera del embalaje (Figura C).

Póngala sobre una superficie plana y limpia.

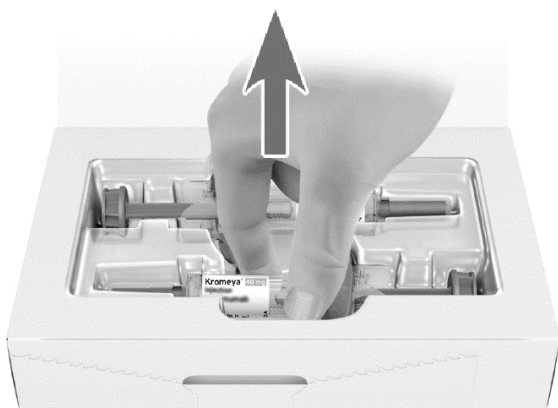


Figura C

1.6 Coloque el resto de las jeringas en su caja original en la nevera (Figura D).

Consulte la información de almacenamiento para saber cómo almacenar su(s) jeringa(s) sin usar.

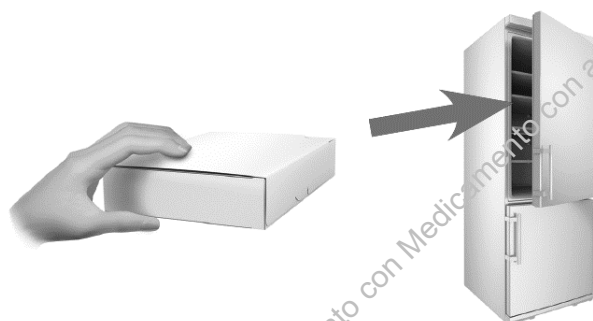


Figura D

1.7 Deje la jeringa a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la inyección para que se atempere.

Inyectarse medicamentos fríos puede ser doloroso (Figura E).



Figura E

Advertencia: No caliente la jeringa de cualquier otra manera, como en un microondas, agua caliente o luz solar directa.

Advertencia: No retire el protector de la aguja mientras permite que la jeringa alcance la temperatura ambiente.

Paso 2 Lávese las Manos

2.1 Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien. (Figura F)

Advertencia: Los guantes no reemplazarán la necesidad de lavarse las manos.



Figura F

Paso 3 Compruebe la Jeringa Precargada

3.1 Compruebe la jeringa para asegurarse de:

- La jeringa, el protector de aguja transparente, y la cubierta de la aguja no están agrietados o dañados (Figura G).

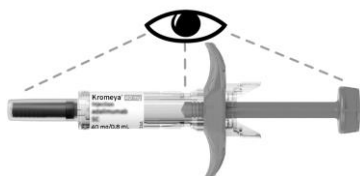


Figura G

- El protector de la aguja está bien sujeto (Figura H).

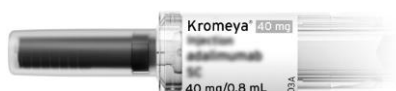


Figura H

- El muelle del capuchón no está extendido (Figura I).



Figura I

Advertencia: No utilice la jeringa si muestra algún signo de daño.

Si es así, deseche la jeringa en un contenedor para objetos punzantes y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

3.2 Compruebe el líquido para asegurarse de que:

- El líquido es transparente, incoloro y libre de partículas (Figura J).

Advertencia: No use la jeringa si el líquido contiene partículas, si está turbio, si está coloreado o si tiene escamas.

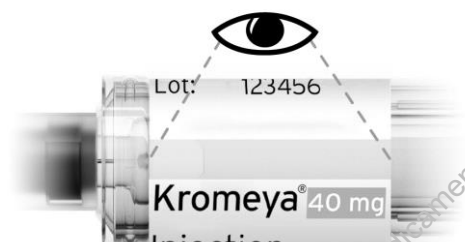


Figura J

3.3 Compruebe la etiqueta para asegurarse de que:

- El nombre en la jeringa dice Kromea (Figura K).
- La fecha de caducidad de la jeringa no ha pasado (Figura K).

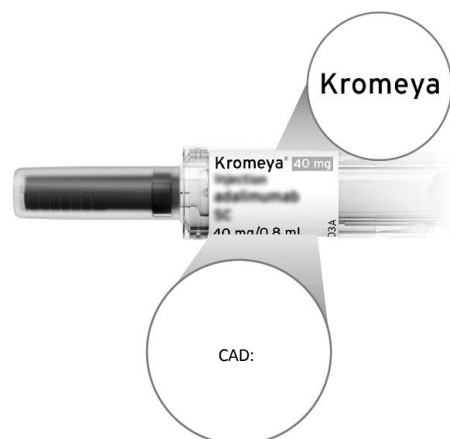


Figura K

Advertencia: No use la jeringa si:

- El nombre en la jeringa no es Kromea.
- La fecha de caducidad de la jeringa ha pasado.

Si es así, deseche la jeringa en un contenedor para eliminar objetos punzantes y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Paso 4 Elija el Sitio de Inyección

4.1 Elija un sitio de inyección (Figura L):

- En la parte delantera de los muslos.
- Abdomen (inyectar al menos a 5 centímetros de distancia del ombligo).

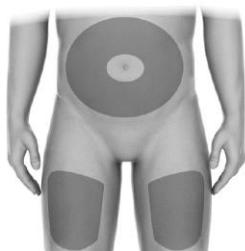


Figura L

4.2 Elija un sitio diferente (por lo menos a 2.5 centímetros de distancia del último lugar de inyección) cada vez para reducir el enrojecimiento, la irritación u otros problemas en la piel.

Advertencia: No se inyecte en un área que esté dolorida (sensible), con hematomas, enrojecida, dura, con cicatrices o donde tenga estrías.

Advertencia: Si usted tiene psoriasis, no se inyecte en ninguna lesión o zonas enrojecidas, engrosadas, levantadas o escamosas.

Paso 5 Limpie el Sitio de Inyección

5.1 Limpie la piel del lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol (Figura M)

Advertencia: No soplo ni toque el lugar de la inyección después de la limpieza.



Figura M

Paso 6 Aplíquese su Inyección

6.1 Quite el protector de la aguja

- Sujete siempre la jeringa por el protector transparente.
- Sostenga la jeringa hacia arriba y tire del protector de la aguja hacia fuera (Figura N).



Figura N

Se podrían ver gotas de líquido en la punta de la aguja.

- Deseche el protector de la aguja.

Advertencia: No toque la aguja.

6.2 Pellizque la piel

- Sostén la jeringa como si cogiese un bolígrafo.
- Con la otra mano pellizque suavemente la piel (sin apretar) para evitar inyectarse en un músculo (Figura O).



Figura O

6.3 Introduzca la aguja

- Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja hasta el fondo de la piel en un ángulo entre 45° y 90° (Figura P).

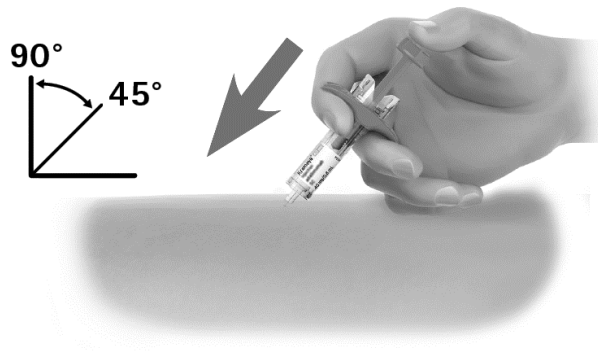


Figura P

- Después de insertar la aguja, suelte la piel pellizcada.

6.4 Inyecte

- Use su pulgar para empujar suavemente el émbolo hacia abajo (Figura Q).



Figura Q

- Empuje otra vez el émbolo para asegurarse de que se ha inyectado la dosis completa (Figura R).
- Sujete la jeringa con firmeza sin moverla, en el mismo ángulo (Figura R).

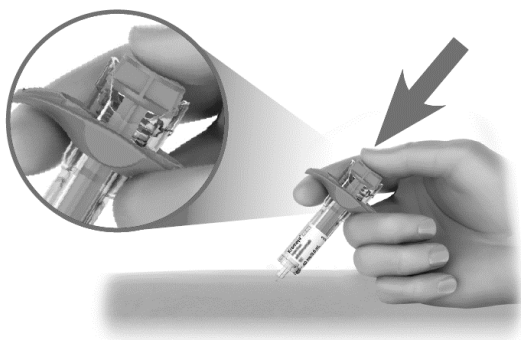


Figura R

No retire la aguja de la piel cuando el émbolo llegue al final.

Suelte lentamente el pulgar hacia arriba.

Esto permitirá que la aguja se mueva hacia arriba dentro del protector transparente de la aguja y cubra toda la aguja. (Figura S).

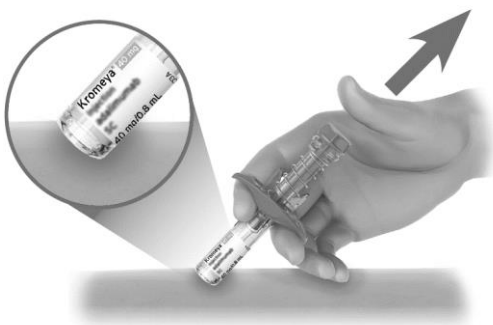


Figura S

Advertencia: Llama a tu médico o farmacéutico si:

- No se inyectó la dosis completa o
- El protector transparente de la aguja no se activa después de la inyección.

Advertencia: **No** vuelva a utilizar una jeringa en caso de inyección parcial.

No intente volver a tapar la aguja, ya que puede pincharse.

6.5 Si hay sangre o líquido en el sitio de la inyección, presione suavemente una bola de algodón o gasa sobre la piel (Figura T).



Figura T

Paso 7 Deseche su Jeringuilla

7.1 Deseche la jeringa usada en un contenedor para eliminar objetos punzantes inmediatamente después de usarla (Figura U).



Figura U

Advertencia: Mantenga el contenedor para eliminar objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Advertencia: No tire la jeringa en la basura doméstica.

Si usted no tiene un contenedor para eliminar objetos punzantes, puede utilizar un contenedor doméstico que sea:

- ▢ Hecho de plástico resistente;
- ▢ Pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a los pinchazos; esto evitará que salgan los objetos punzantes,
- ▢ Vertical y estable durante su uso,
- ▢ Resistente a las fugas y
- ▢ Etiquetado correctamente para advertir de la presencia de residuos peligrosos en el interior del recipiente.

7.2 Cuando su contenedor para eliminar objetos punzantes esté casi lleno, tendrá que seguir las recomendaciones locales para la correcta eliminación del contenedor.

No recicle su contenedor para eliminar objetos punzantes usado.

Paso 8

Anote su inyección

8.1 Para ayudarle a recordar cuándo y dónde debe realizar su próxima inyección, debe mantener un registro de las fechas y lugares de inyección utilizados para sus inyecciones (Figura V).



Figura V

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

Prospecto: Información para el paciente

Kromeya 40 mg solución inyectable en pluma precargada adalimumab

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

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

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

1. Qué es Kromeya y para qué se utiliza

Kromeya contiene como sustancia activa adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunológico (defensa) de su cuerpo.

Kromeya está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a enteritis,
- espondilitis anquilosante
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa y
- uveítis no infecciosa.

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

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNF α , Kromea bloquea su acción y reduce el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a enteritis

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

Kromea 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 enteritis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si la acción de estos medicamentos no es suficiente, los pacientes recibirán Kromea para tratar su artritis idiopática poliarticular o artritis asociada a enteritis.

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.

Kromea se utiliza en adultos para tratar estas enfermedades. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos. Si la acción de estos medicamentos no es suficiente, recibirá Kromea para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Artritis psoriásica

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

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

Psoriasis en placas en adultos y niños

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

Kromeya se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Kromeya también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para el uso de medicamentos aplicados sobre la piel ni para tratamientos con luz ultravioleta.

Kromeya se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Kromeya 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 la acción de estos medicamentos no resulta suficiente, recibirá Kromeya.

Enfermedad de Crohn en adultos y niños

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Kromeya 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 Kromeya para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Kromeya se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si la acción de estos medicamentos no resulta suficiente, le recetarán Kromeya 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.

- 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.

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

Kromeya 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 Kromeya

No use Kromeya

- 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, incluida tuberculosis, sepsis (infección de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones inusuales asociadas con un sistema inmunitario debilitado) 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 cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

Advertencias y precauciones

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

Reacción alérgica

- Si presenta una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Kromea 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 Kromea. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Kromea podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si presenta una función pulmonar reducida. Estas infecciones pueden ser más graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos inusuales y sepsis (infección de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Por esta razón, es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Kromea.

Tuberculosis (TB)

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

Infección por viaje/recurrente

- Informe a su médico si ha vivido 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 con VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar la infección por VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación de la infección por VHB puede poner en peligro su vida.

Paciente mayor de 65 años

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

Intervenciones quirúrgicas o dentales

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

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 Kromea. Informe inmediatamente a su médico si siente síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

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

Insuficiencia cardíaca

- Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas graves de corazón. Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Kromea, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. 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, hemorragia o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que luchan contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que

contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, o sufre cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte enseguida a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF α . Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cánceres que afectan a las células sanguíneas y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Kromea el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con adalimumab.
- 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 dañadas en su piel o si las marcas o zonas dañadas existentes cambian de apariencia.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF α . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF α es adecuado en su caso.

Síndrome similar al lupus

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

Niños y adolescentes

- Vacunación: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Kromea.
- No administre Kromea a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No use la jeringa precargada de 40 mg o la pluma precargada de 40 mg si se recomiendan dosis distintas de 40 mg

Otros medicamentos y Kromea

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

Kromea 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 Kromea junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. La combinación de adalimumab y otros antagonistas de TNF α y anakinra o abatacept no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se le recomienda evitar quedarse embarazada y debe hacer uso de métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Kromea y continuar con su uso durante al menos 5 meses después de la última administración de Kromea. Si se queda embarazada, deberá acudir a su médico.

- Kromea se debe usar 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.
- Kromea se puede usar durante la lactancia.
- Si utiliza Kromea 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 Kromea durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna (para más información sobre vacunas ver sección “Vacunación”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Kromea sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Kromea.

Kromea contiene sodio

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

3. Cómo usar Kromea

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

Kromea se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). Los pacientes que necesiten una dosis menor de 40 mg deben usar la presentación del vial de 40 mg de Kromea

La dosis recomendada de Kromea en cada uno de los usos aprobados se muestran en la siguiente tabla

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Adultos	40 mg en semanas alternas	En artritis reumatoide, el tratamiento con metotrexato se mantiene junto con Kromea. Si su médico decide que el metotrexato no es adecuado,

		Kromea puede administrarse solo. Si tiene artritis reumatoide y no recibe metotrexato junto con Kromea, su médico puede decidir administrar 40 mg semanalmente u 80 mg en semanas alternas.
--	--	---

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No aplica
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen entre 10 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No aplica

Artritis relacionada con enteritis		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No aplica
Niños y adolescentes desde 6 años que pesen entre 15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No aplica

Psoriasis en placa		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Adultos	Dosis inicial de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Kromea durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.	Dependiendo de su respuesta, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años que pesen de 30 kg o más	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No aplica
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años que pesen entre 15 kg y menos de 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No aplica

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años que pesen 40 kg o más	Dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguidas de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede prescribir una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años que pesen menos de 40 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede prescribirle una primera dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguidas de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos) seguida de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día). A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas

Adultos	Dosis inicial de 80 mg (dos inyecciones en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Kromea durante el tiempo que le haya indicado su médico.	Se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune mientras se usa Kromea. Kromea también se puede administrar sólo.
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	Su médico puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual.
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	Su médico puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual. Se recomienda el uso de Kromea junto con metotrexato.

Forma y vía de administración

Kromea se administra mediante inyección bajo la piel (vía subcutánea). Para instrucciones de uso, consulte la sección 7 “Instrucciones de uso”.

Si usa más Kromea del que debe

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

Si olvidó usar Kromea

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

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

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

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

Los 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 la parte baja de la espalda y la pierna);

- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (una hinchazón palpable con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome Sicca (que incluye ojos y boca seca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el organismo que provoca la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones 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;
- incluido el cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma);
y el melanoma (un tipo de cáncer de la piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (más frecuentemente como una enfermedad llamada sarcoidosis);
 - vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
 - temblor;
 - neuropatía (lesión nerviosa);
 - derrame cerebral;
 - 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 facial (hinchazón);
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células hepáticas);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (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 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico 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 cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (reacción potencialmente mortal con síntomas similares a los de la gripe y sarpullido con ampollas);
- edema facial (hinchazón) asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (inflamación localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

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

Algunos efectos adversos observados en los ensayos 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;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Kromea

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

No utilice la pluma precargada de Kromea después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar una única pluma precargada de Kromea a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo máximo de 14 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar a temperatura ambiente, la pluma precargada, se **debe usar en los siguientes 14 días o desechar**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera.

Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma 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 Kromea

El principio activo es adalimumab. Cada pluma precargada contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

Los demás componentes son: Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico dihidrato, manitol, cloruro de sodio, ácido cítrico, monohidrato, citrato de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kromea 40 mg solución inyectable en pluma precargada se suministra como 0,8 ml de una solución estéril, incolora y clara de 40 mg de adalimumab.

La pluma precargada de Kromea contiene una pluma precargada con Kromea. Cada envase contiene 2 ó 6 plumas precargadas con 2 ó 6 toallitas impregnadas en alcohol

Kromea puede estar disponible en vial, en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

Responsable de la fabricación

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

7. Instrucciones de uso.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Kromea. Su médico debe mostrarle cómo preparar e inyectar Kromea usando la jeringa precargada antes de utilizar el medicamento por primera vez. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

7. Instrucciones de Uso

Kromeya[®]

Pluma precargada de un solo uso (adalimumab) para inyección subcutánea 40 mg



Nota: imágenes solo con fines ilustrativos.

Leer con cuidado estas instrucciones antes de usar su pluma precargada Kromeya.

Información importante

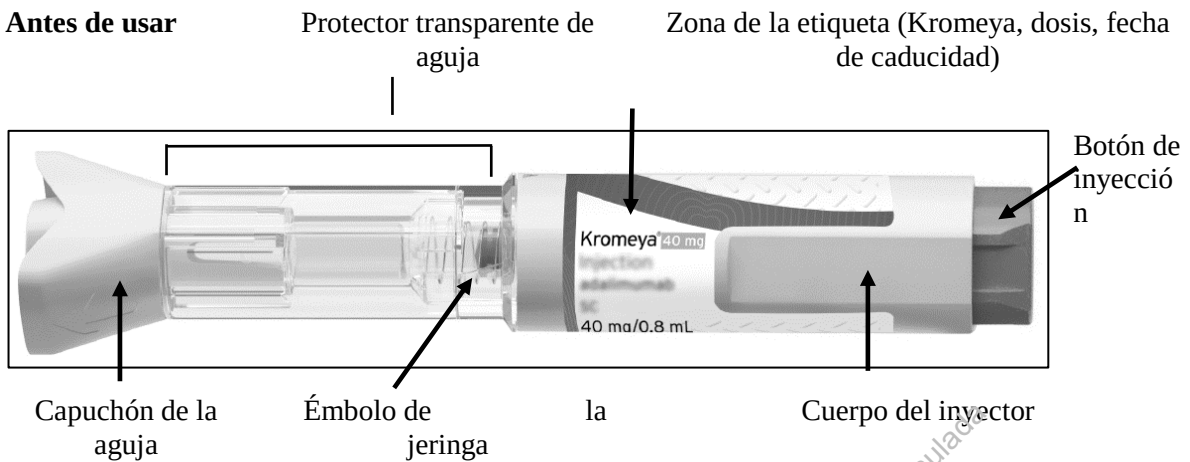
- Sólo utilice Kromeya pluma precargada si su profesional de la salud le ha enseñado a usarla correctamente.
- Kromeya pluma precargada viene como una pluma precargada lista para un solo uso para dar una dosis completa de adalimumab.
- Inyéctese siempre utilizando la técnica que le enseñó su profesional de la salud.
- Los niños menores de 12 años no pueden inyectarse a sí mismos y la inyección debe ser realizada por un adulto capacitado.
- Mantenga la pluma precargada Kromeya fuera del alcance de los niños.
- **No** introduzca los dedos en la abertura del resguardo de seguridad.
- **No** utilice una pluma precargada Kromeya que haya sido congelada o expuesta a la luz directa del sol.
- Hable con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o preocupación.

Información de almacenamiento

- Guarde la pluma precargada en su caja original para protegerla de la luz.
- Guarde la pluma precargada en la nevera entre 2°C y 8°C.
- Si es necesario, por ejemplo, cuando se viaja, una única pluma precargada puede almacenarse a temperatura ambiente hasta 14 días.

Familiarícese con su pluma precargada Kromeya

Antes de usar



Después de usar



Paso 1

Prepare su inyección

Cada caja de pluma precargada Kromeya viene con dos o seis plumas precargadas.

1.1 Prepare una superficie plana y limpia, como una mesa o un mostrador, en una zona bien iluminada.

1.2 Usted también necesitará (Figura A):

- una toallita impregnada en alcohol (incluida en la caja)
- una bola de algodón o gasa, y
- un contenedor para eliminar objetos punzantes.

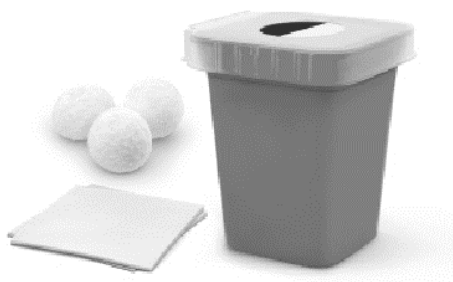


Figura A

1.3 Saque la caja de la nevera (Figura B).

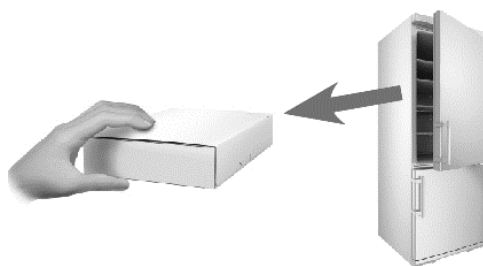


Figura B

1.4 Compruebe la fecha de caducidad en el lateral de la caja (Figura C).

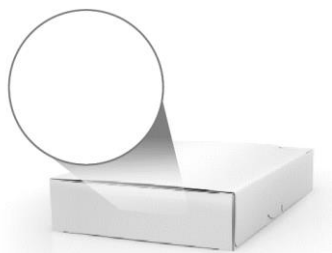


Figura C

Advertencia: No use la pluma precargada si la fecha de caducidad ya ha pasado.

1.5 Saque una pluma precargada del embalaje original:

- coloque dos dedos en el área de la etiqueta
- tire de la pluma precargada hacia arriba y fuera del embalaje (Figura D).

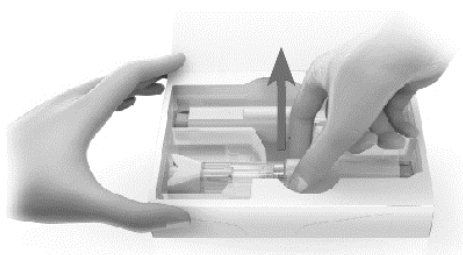


Figura D

Colóquela sobre una superficie plana y limpia.

1.6 Coloque el resto de las plumas en su caja original en la nevera (Figura E).

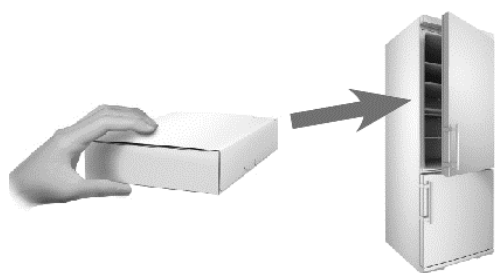


Figura E

Consulte la Información de Almacenamiento para saber cómo almacenar la(s) pluma(s) precargada(s) sin usar.

1.7 Deje la pluma precargada a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para que el medicamento se atempere. (Figura F).



Figura F

Inyectar medicamentos fríos puede ser doloroso.

Advertencia: No caliente la pluma de cualquier otra manera, como en un microondas, agua caliente o luz solar directa.

Advertencia: No retire la tapa de la aguja hasta que esté listo para inyectarse.

Paso 2

Lávese las manos

2.1 Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien. (Figura G).

Advertencia: Los guantes no reemplazarán la necesidad de lavarse las manos.



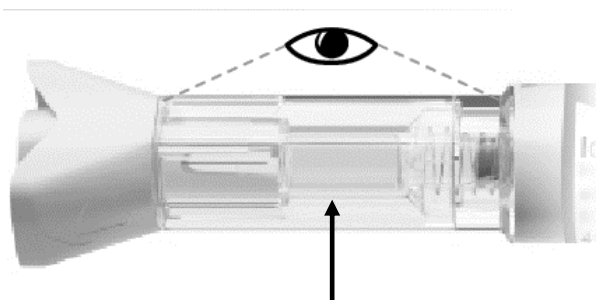
Figura G

Paso 3

Compruebe la Pluma Precargada

3.1 Compruebe la carcasa transparente de la jeringa para asegurarse de:

- El líquido es transparente, incoloro y libre de partículas (Figura H).
- La jeringa de vidrio no está agrietada ni rota (Figura H).



Carcasa transparente de la jeringa

Figura H

Advertencia: No utilice la pluma precargada si el líquido contiene partículas, si está turbio o si está coloreado, si tiene escamas o si muestra algún signo de daño.

Si es así, deséchelo en un contenedor para eliminar objetos punzantes y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

3.2 Compruebe la etiqueta para asegurarse de:

- El nombre en la pluma precargada es Kromea (Figura I).
- La fecha de caducidad en la pluma precargada no ha pasado (Figura I).

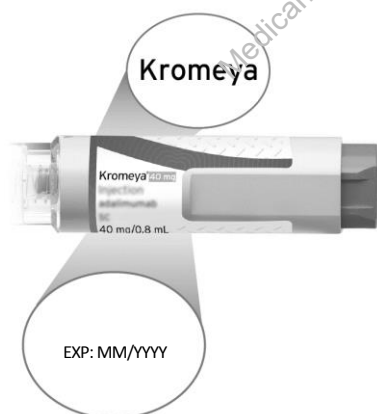


Figura I

Advertencia: No use la pluma precargada si el nombre en la etiqueta no es Kromea y/o si la fecha de caducidad en la etiqueta ha pasado.

Si es así, deseche la pluma precargada en un contenedor para eliminar para objetos punzantes y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Paso 4

Elija el Sitio de Inyección

4.1 Elija un sitio de inyección (Figura J) en:

- La parte delantera de los muslos.
- Abdomen (inyectar al menos a 5 centímetros de distancia del ombligo).

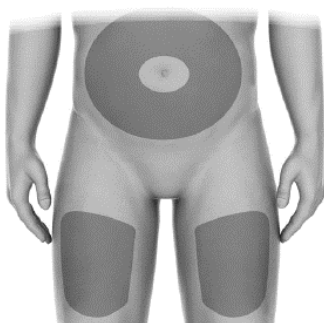


Figura J

4.2 Elija un lugar diferente (al menos a 2,5 centímetros de distancia del lugar de la inyección anterior) cada vez para reducir el enrojecimiento, la irritación u otros problemas de la piel.

Advertencia: No se inyecte en un área que esté dolorida (sensible), con cardenales, enrojecida, dura, con cicatrices o donde tenga estrías.

Advertencia: Si usted tiene psoriasis, no se inyecte en ninguna lesión o zonas enrojecidas, engrosadas, levantadas o escamosas.

Paso 5

Limpie el Lugar de Inyección

5.1 Limpie la piel del lugar de la inyección con una toallita con alcohol. (Figura K).

Advertencia: No sople ni toque el lugar de la inyección después de la limpieza.

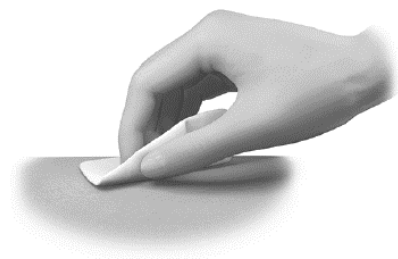


Figura K

Paso 6

Aplíquese su Inyección

6.1 Quite el protector de la aguja

- Sujete la pluma precargada hacia arriba y tire del protector de la aguja hacia fuera. (Figura L)

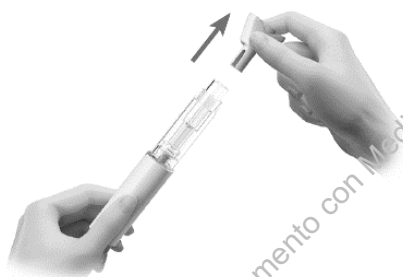


Figura L

Se podrían ver gotas de líquido en la punta de la aguja.

- Deseche el protector de la aguja.

Advertencia: No gire la tapa.

Advertencia: No vuelva a tapar la pluma precargada.

6.2 Coloque la pluma precargada

- Sostenga la pluma precargada de modo que pueda verse la carcasa transparente de la jeringa.
- Coloque el pulgar encima (sin tocar) del botón amarillo de inyección (Figura M).



Figura M

- Coloque la pluma precargada contra su piel en un ángulo de 90° (Figura N).



Figura N

- Empuje y sostenga la pluma precargada firmemente contra su piel hasta que el protector de seguridad esté presionado por completo. Esto desbloqueará el botón de inyección (Figura O).

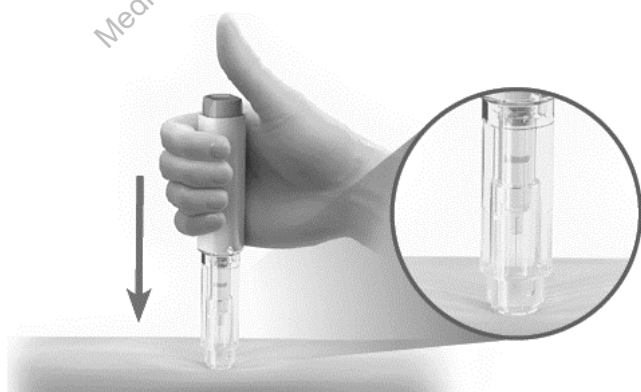


Figura O

Antes de la inyección

6.3 Administrar la Inyección

- Pulse el botón de inyección (Figura P). Escuchará un clic, lo que significa que la inyección ha comenzado.
- Continúe **SOSTENIENDO** firmemente la pluma precargada.
- **MIRE** el émbolo de la jeringa para asegurarse de que se mueve hasta el fondo. (Figura P).

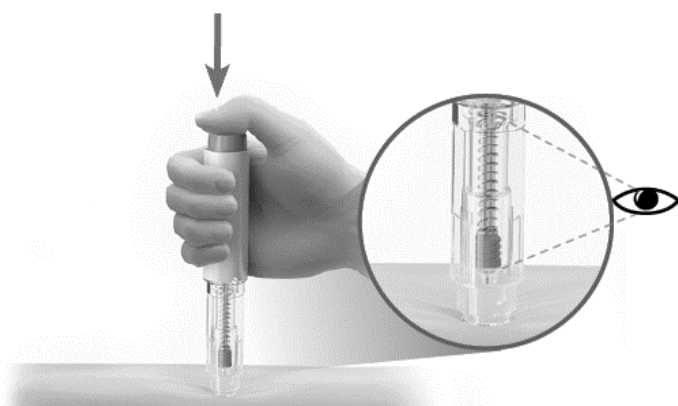


Figura P

Después de la inyección

Advertencia: No levante la pluma precargada de la piel hasta que el émbolo haya bajado completamente y se haya inyectado todo el líquido.

- Cuando el émbolo de la jeringa se haya movido hacia el fondo y haya dejado de moverse, continúe sosteniéndolo durante 5 segundos.
- Levante la pluma precargada de la piel (Figura Q).

El protector de seguridad se deslizará hacia abajo y se bloqueará en su lugar para protegerlo de la aguja. (Figura Q).

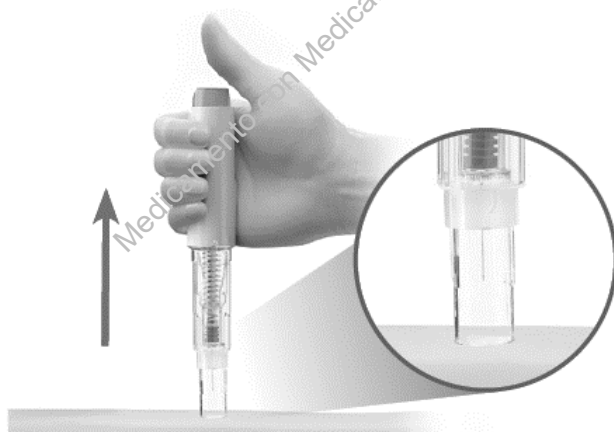


Figura Q

Advertencia: Contacte con su médico o farmacéutico si tiene cualquier problema.

6.4 Si hay sangre o líquido en la piel, trate el sitio de la inyección presionando suavemente una bola de algodón o gasa en el sitio (Figura R).



Figura R

Paso 7

Deseche su pluma Precargada

7.1 Deseche su pluma precargada usada en un contenedor para eliminar objetos punzantes inmediatamente después de su uso (Figura S).



Figura S

Advertencia: Mantenga el contenedor para eliminar objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Advertencia: No tire la pluma precargada a la basura doméstica.

Si no tiene un contenedor para desechar objetos punzantes, puede utilizar un recipiente doméstico que sea:

- Hecho de plástico resistente;
- Pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a los pinchazos; esto evitará que salgan los objetos punzantes,
- Vertical y estable durante el uso,
- Resistente a las fugas y

- Etiquetado correctamente para advertir de la presencia de residuos peligrosos en el interior del recipiente.

7.2 Cuando su contenedor para eliminar objetos punzantes esté casi lleno, tendrá que seguir las recomendaciones locales para la correcta eliminación del contenedor.

No recicle su contenedor para eliminar objetos punzantes usado.

Paso 8

Anote su Inyección

8.1 Para ayudarle a recordar cuándo y dónde debe realizar su próxima inyección, debe mantener un registro de las fechas y lugares de inyección utilizados para sus inyecciones (Figura T).



Figura T

Prospecto: Información para el paciente

Kromeya 40 mg/0,8 ml solución inyectable para uso pediátrico adalimumab

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

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

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- 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 de su hijo con Kromeya.
Conserve, usted o su hijo, esta tarjeta de información para el paciente durante el tratamiento y los 4 meses posteriores a su última inyección (o de su hijo) de Kromeya.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si 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 Kromeya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Kromeya
3. Cómo usar Kromeya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kromeya
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Kromeya y para qué se utiliza

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

Kromeya está indicado en el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis idiopática juvenil poliarticular
- artritis asociada a enteritis
- psoriasis pediátrica en placas
- hidradenitis supurativa en adolescentes
- enfermedad de Crohn pediátrica
- uveítis pediátrica

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

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF α), que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNF α , Kromea bloquea su acción y reduce la inflamación en esas enfermedades.

Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a enteritis

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

Kromea se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a enteritis. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si el efecto de estos medicamentos no es suficiente, su hijo recibirá Kromea para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular o la artritis asociada a enteritis.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Kromea 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 el uso de medicamentos aplicados sobre la piel ni para tratamientos con luz ultravioleta.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La enfermedad de Crohn pediátrica es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Kromea está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en niños de entre 6 y 17 años. Su hijo puede haber recibido primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Kromea para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Uveítis pediátrica

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

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

Kromea se utiliza para tratar 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 que su hijo empiece a usar Kromea

No use Kromea

- 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, incluida tuberculosis, sepsis (infección de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones inusuales asociadas con un sistema inmunitario debilitado). En caso de que su hijo tenga 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 al médico o al farmacéutico de su hijo antes de empezar a usar Kromea.

Reacción alérgica

- Si su hijo notase una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Kromea 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 Kromea. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Kromea su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si presenta una función pulmonar reducida. Estas infecciones pueden ser más graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos inusuales y sepsis (infección de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que su hijo tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar interrumpir temporalmente el tratamiento con Kromea.

Tuberculosis (TB)

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

Infección por viaje/recurrente

- Informe a su médico si su hijo ha vivido 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 él/ella tiene infección activa con VHB o si piensa que él/ella podría correr riesgo de contraer el VHB. El

médico de su hijo debe realizar a su hijo un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar la infección del 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 VHB puede poner en peligro su vida.

Síntomas de infecciones

- Es importante informar a su médico si su hijo tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

Intervenciones quirúrgicas o dentales

- Si a su hijo le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que él/ella está tomando Kromea. Su médico le puede recomendar interrumpir temporalmente el tratamiento con Kromea.

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 Kromea. Informe inmediatamente a su médico si su hijo siente síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus que causan enfermedades y no se deben administrar durante el tratamiento con Kromea ni el caso de que estas vacunas causen infecciones. Consulte con su médico antes de que a su hijo le administren cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que los niños reciban todas las vacunas establecidas en los calendarios de vacunación para su edad antes de iniciar el tratamiento con Kromea. Si recibe Kromea mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante unos 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido de Kromea durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Kromea durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca

- Es importante que informe a su médico si su hijo ha padecido o padece problemas graves de corazón. Si su hijo padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Kromea, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. En caso de que su hijo experimente nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de sus pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Fiebre, cardenales, hemorragia o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo de su hijo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar sus 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 TNF α . Las personas con artritis reumatoide de grados más grave, y, que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cánceres que afectan a las células sanguíneas y a la médula ósea). Si su hijo está en tratamiento con Kromea 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 Kromea.
- 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 dañadas en su piel o si las marcas o zonas dañadas existentes cambian de apariencia.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con otro agente bloqueante del TNF α . Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF α es adecuado en el caso de su hijo.

Síndrome similar al lupus

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

Otros medicamentos y Kromea

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

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

Su hijo no debe utilizar Kromea junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. La combinación de adalimumab y otros antagonistas de TNF y anakinra o abatacept no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Si su hija cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se le recomienda a su hija evitar quedarse embarazada y hacer uso de métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Kromea y continuar con su uso durante al menos 5 meses después de la última administración de Kromea. Si su hija se queda embarazada, debe acudir a su médico.

- Kromea se debe usar 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.
- Kromea se puede usar durante la lactancia.
- Si su hija utilizó Kromea durante su embarazo, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección. Es importante que le diga al pediatra o a otros profesionales sanitarios que su hija usa Kromea durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna (para más información sobre vacunas ver sección “Vacunación”).

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Kromea sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Kromea.

Kromea contiene sodio

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

3. Cómo usar Kromea

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico o farmacéutico de su hijo. En caso de duda consulte de nuevo al médico o farmacéutico de su hijo. Su médico le puede prescribir otra dosis de Kromea si su hijo necesita una dosis diferente.

Kromea se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). Una jeringa precargada de 40 mg y un bolígrafo precargado de 40 mg también están disponibles para su uso.

La dosis recomendada de Kromea en cada uno de los usos aprobados se muestra en la siguiente tabla.

Artritis idiopática juvenil poliartricular		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 2 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No aplica
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen entre 10kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No aplica

Artritis relacionada con enteritis		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	No aplica
Niños y adolescentes desde 6 años que pesen entre 15 kg y menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	No aplica

Psoriasis pediátrica en placa

Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños y adolescentes de 4 a 17 años que pesen 30 kg o más	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	No aplica
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años que pesen entre 15 kg y menos de 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No aplica

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años que pesen 40 kg o más	Dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguidas de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el médico de su hijo puede prescribirle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Dependiendo de la respuesta, de su hijo, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg en semanas alternas.
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años que pesen menos de 40 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el médico de su hijo puede prescribirle una primera dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguidas de 40 mg dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Dependiendo de la respuesta de su hijo, su médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

Uveítis pediátrica

Edad o peso corporal	Cantidad y frecuencia de administración	Notas
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen menos de 30 kg	20 mg en semanas alternas	El médico de su hijo puede prescribirle una dosis inicial de 40 mg que puede administrarse una semana antes del inicio de la dosis habitual. Se recomienda el uso de Kromea junto con metotrexato.
Niños y adolescentes desde 2 años que pesen 30 kg o más	40 mg en semanas alternas	El médico de su hijo puede prescribirle una dosis inicial de 80 mg que puede administrarse una semana antes del inicio de la dosis habitual. Se recomienda el uso de Kromea en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Kromea se inyecta mediante inyección bajo la piel (vía subcutánea). Para instrucciones de uso, consulte la sección 7 “Instrucciones de uso”.

Si usa más Kromea del que debe

Si accidentalmente se inyecta una cantidad mayor de Kromea o si inyecta Kromea con más frecuencia que la pauta por su médico, informe a su médico de que su hijo ha tomado más medicación. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si usa menos Kromea del que debe

Si accidentalmente se inyecta una cantidad menor de Kromea, o si inyecta Kromea con menos frecuencia que la pauta por su médico, debe informar a su médico de que su hijo ha tomado menos medicación. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Kromea

Si olvida administrar a su hijo una inyección, debe inyectar la dosis de Kromea tan pronto como lo recuerde. Después se administrará a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con Kromea

La decisión de dejar de usar Kromea debe ser discutida con el médico de su hijo. Los síntomas de su hijo pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

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

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

- signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales; sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio, tos;
- síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;
- signos de cáncer de piel tales 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 de 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 (una hinchazón palpable con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome Sicca (que incluye ojos y boca seca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el organismo que provoca la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones 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, incluido el cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y el melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (más frecuentemente como una enfermedad llamada sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión nerviosa);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;

- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema facial (hinchazón);
- 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 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema facial (hinchazón) asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (inflamación localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

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

Algunos efectos adversos observados en los ensayos 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;
- aumento de enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con el médico o farmacéutico de su hijo, 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 Kromeya

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

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

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

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Kromeya a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo máximo de 14 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar a temperatura ambiente, el vial, **se debe usar en los siguientes 14 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera.

Debe anotar la fecha en la que retiró el vial 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 Kromea

El principio activo es adalimumab. Cada vial contiene 40 mg de adalimumab en 0,8 ml de solución.

Los demás componentes son: Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico dihidrato, manitol, cloruro de sodio, ácido cítrico, monohidrato, citrato de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kromea 40 mg solución inyectable (inyección) para uso pediátrico se suministra como 0,8 ml de una solución estéril, incolora y clara de 40 mg de adalimumab.

Kromea 40 mg/0,8 ml solución inyectable para uso pediátrico se suministra en un vial de vidrio. Cada envase contiene 1 vial (0,8 ml de solución estéril), 1 jeringa de inyección estéril, 1 aguja estéril, 1 adaptador para el vial y 2 toallitas empapadas en alcohol.

Kromea puede estar disponible en vial, en jeringa precargada y en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemania

Responsable de la fabricación

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

7. Instrucciones de uso.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Kromea. Su médico debe mostrarle cómo preparar e inyectar Kromea usando el kit del vial antes de utilizar el medicamento por primera vez. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

7. Instrucciones de uso

Kit Kromeya[®] Vial

Componentes de un solo uso y vial



Nota: imágenes sólo con fines ilustrativos.

Lea cuidadosamente estas instrucciones antes de usar su kit Kromeya Vial.

Información importante

- Sólo use kit Kromeya Vial si su profesional sanitario le ha enseñado a usarlo correctamente.
- Kit Kromeya Vial es de un solo uso.
- Los niños no pueden inyectarse a sí mismos y la inyección debe ser realizada por un adulto entrenado.
- Mantenga todos los componentes del kit Kromeya Vial y el contenedor para eliminar objetos punzantes fuera del alcance y la vista de los niños.
- **No** agite la jeringa o el vial. La agitación puede causar daños.
- Contacte con su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta o necesita ayuda.

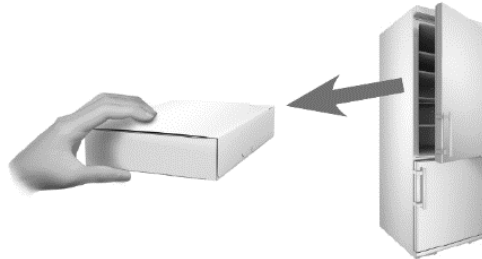
Información de almacenamiento

- Mantenga el kit Kromeya Vial en su caja original para protegerlo de la luz.
- Conserve el kit Kromeya Vial en la nevera, entre 2°C y 8°C.
- Si es necesario, por ejemplo, cuando se viaja, el kit Kromeya Vial puede almacenarse a temperatura ambiente hasta 14 días.

Paso 1

Reúna los materiales y compruebe si hay daños

1.1 Retire el kit Kromea Vial de la nevera.



1.2 Deje el kit a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para permitir que el medicamento se atempere.

Injectar medicamentos fríos puede ser doloroso.



Advertencia: No caliente el kit de ninguna otra manera, como en un microondas, agua caliente o luz solar directa.

1.3 Abra el kit y saque todos los componentes y colóquelos sobre una superficie limpia, seca y plana. Compruebe los componentes para asegurarse de que el embalaje y el contenido no estén dañados.



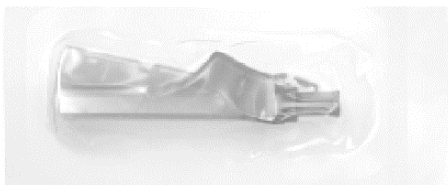
Vial



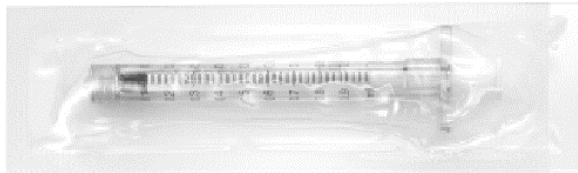
Adaptador del vial



Toallitas impregnadas en alcohol



Aguja



Jeringa

Advertencia: No utilizar si está dañado.

1.4 Además de lo incluido en el kit necesitará lo siguiente:

- ▢ Una bola de algodón o gasa limpia, y
- ▢ Un contenedor de objetos punzantes (ver sección 7.2).

Abra el contenedor de objetos punzantes para que esté listo.



1.5 Revise sus registros de fechas y lugares de inyección para determinar el lugar de la inyección para esta sesión.



Paso 2

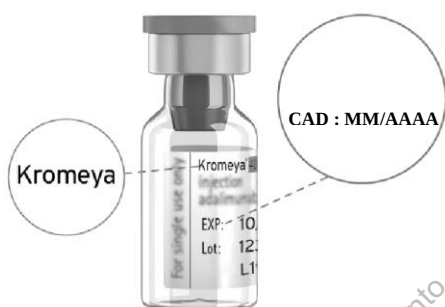
Prepare el vial

2.1 Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien.



Advertencia: Los guantes no reemplazan la necesidad de lavarse las manos.

2.2 Revise la etiqueta del vial para ver si contiene Kromea y la fecha de caducidad.



Advertencia: No use el vial si:

- El nombre del vial no es Kromea.
- La fecha de caducidad del vial ha pasado.

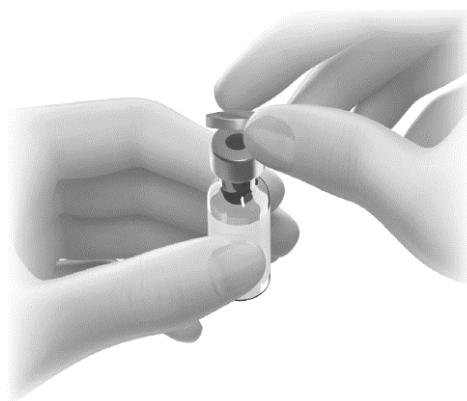
2.3 Comprobar el líquido para asegurarse de que:

El líquido es transparente, incoloro y libre de partículas.



Advertencia: No utilice el vial si el líquido está turbio, coloreado o tiene partículas o escamas.

2.4 Retire suavemente la tapa amarilla del vial.

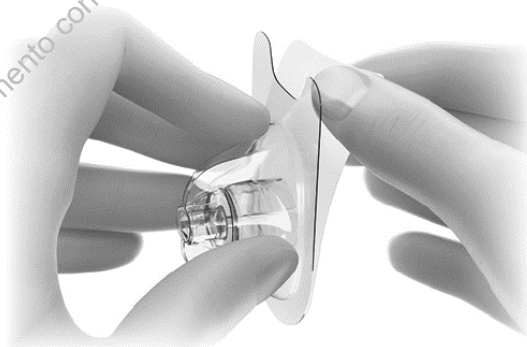


2.5 Limpie toda la parte superior del vial con una toallita impregnada en alcohol y tírela a la basura.



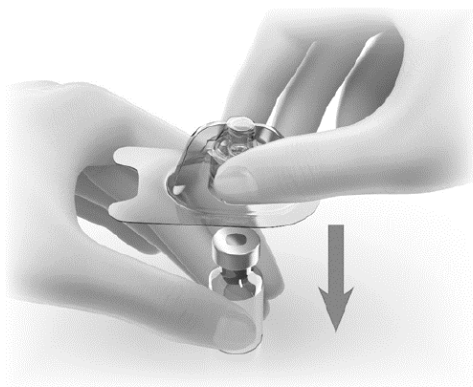
Advertencia: No toque la parte superior del vial después de limpiarla.

2.6 Retire el papel del embalaje del adaptador del vial sin sacar el adaptador del vial de su embalaje.



Advertencia: No toque el adaptador del vial.

2.7 Con el adaptador del vial todavía en su envase, empuje el adaptador del vial hasta que encaje en su lugar.



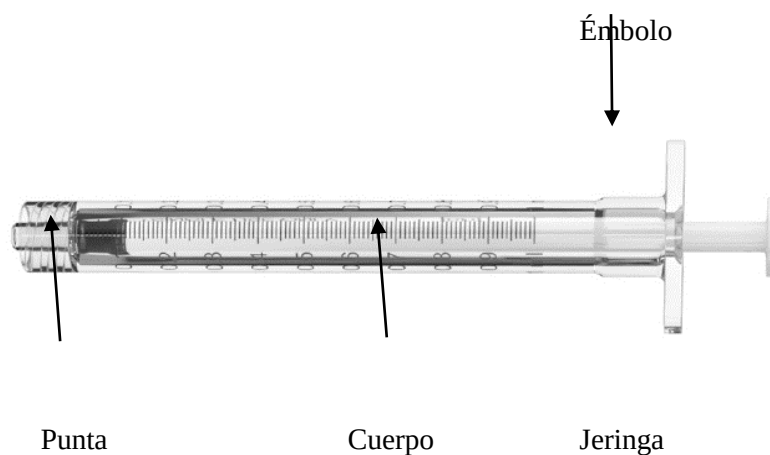
2.8 Sostenga el vial y levante el envase. Para asegurarse de que el adaptador permanece en la parte superior del vial, sujete el envase por el borde exterior.



Medicamento con Medicamento con autorizacón anuladaautorización anulada

Paso 3

Prepare la jeringa



3.1 Abra el envase de la jeringa y agarre la jeringa por el cuerpo.



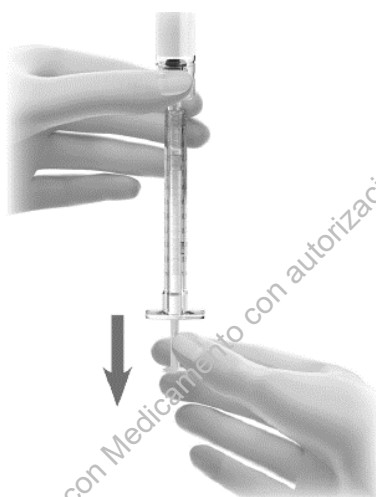
Advertencia: No toque la punta de la jeringa.

3.2 Sostenga el adaptador del vial firmemente, inserte la punta de la jeringa en el adaptador del vial y enrósquela para conectarla.



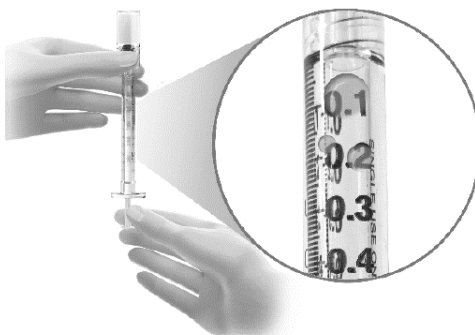
3.3 Gire el vial al revés para que quede vertical con la jeringa aún conectada.

3.4 Mantenga el vial y la jeringa en posición vertical y tire lentamente hasta la dosis recetada.



Advertencia: Si el émbolo se extrae completamente, tire la jeringa.
No intente reinsertarlo y utilice un nuevo kit.

3.5 Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para volver a introducir el medicamento en el vial.
Esto se hace para eliminar huecos o burbujas de aire.



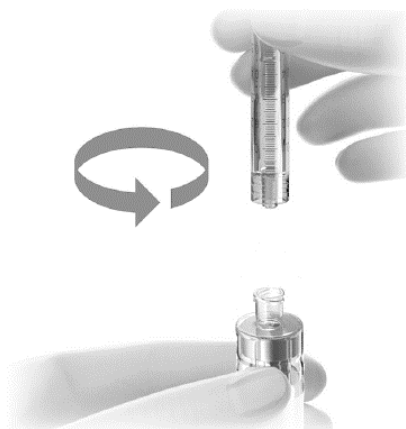
De nuevo, tire lentamente del émbolo hasta la dosis prescrita y pare.

Si todavía quedan huecos o burbujas de aire en la punta de la jeringa, repita este paso hasta que los huecos o las burbujas de aire hayan desaparecido. No agite la jeringa.

Advertencia: No utilice la jeringa si hay una gran cantidad de aire en ella.

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada

3.6 Gire el vial y la jeringa, sujete firmemente el adaptador del vial y desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



3.7 Coloque la jeringa sobre una superficie limpia y plana.

Advertencia: No toque la punta de la jeringa.

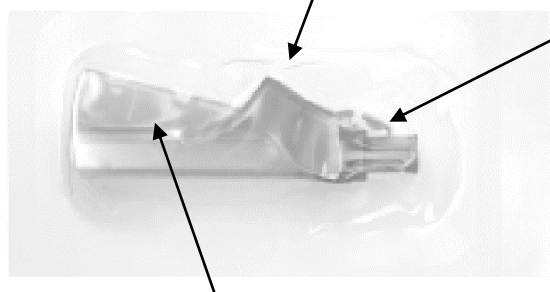
Advertencia: No tire el vial a la basura.

Paso 4

Prepare la aguja

Recubrimiento de seguridad

Protector de aguja texturizado para dedo

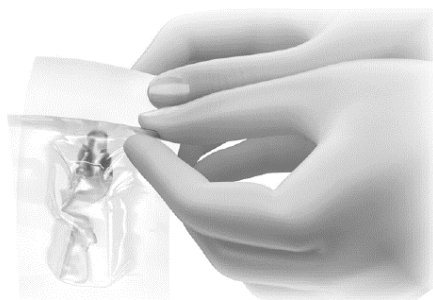


Conector
amarillo de
la jeringa

Capuchón

Aguja

4.1 Abra el embalaje de la aguja para descubrir el conector amarillo de la jeringa.



Advertencia: No saque la aguja de su embalaje.

Advertencia: No toque el conector amarillo.

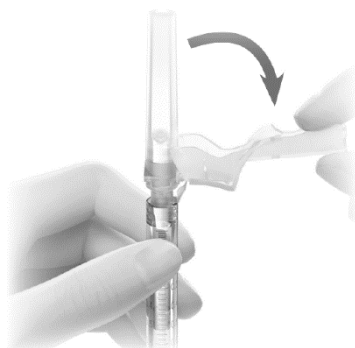
4.2 Inserte la punta de la misma en el conector amarillo y gire la jeringa como indica la flecha en el dibujo hasta que quede firme.



4.3 Retire el embalaje de la aguja

Advertencia: No retire el protector transparente de la aguja.

4.4 Tire hacia atrás de la tapa de seguridad rosa hacia la jeringa.



Advertencia: No separe la tapa de seguridad rosa del conector amarillo.

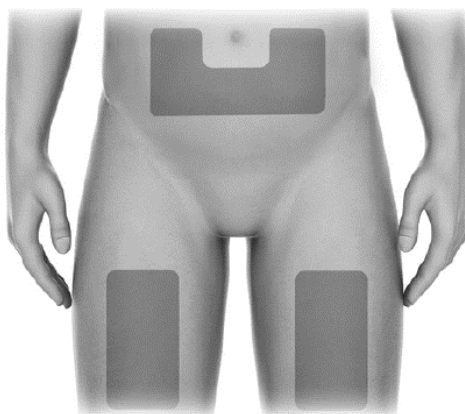
4.5 Coloque la jeringa sobre una superficie limpia y plana.

Paso 5

Prepare la inyección

5.1 Elija un lugar de inyección:

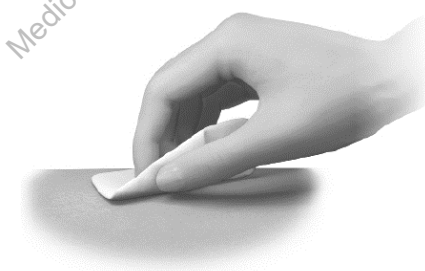
- En la parte delantera de los muslos
- o
- Área inferior del estómago (inyectar a una distancia mínima de 5 centímetros del ombligo).



Elija un sitio de inyección diferente (al menos a 2,5 centímetros del sitio de inyección anterior) cada vez para reducir el enrojecimiento, la irritación u otros problemas de la piel.

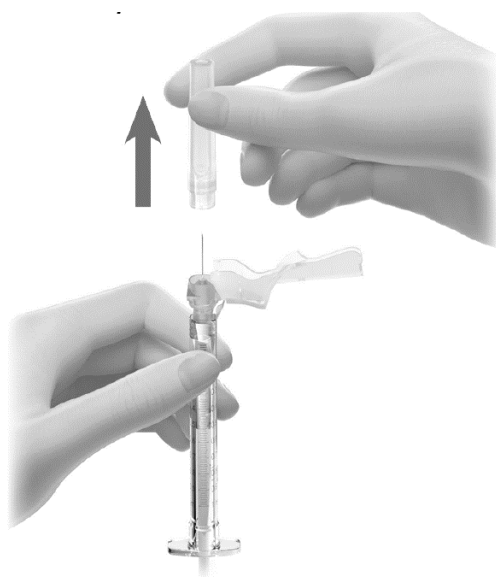
Advertencia: No se inyecte en un área que esté dolorida (sensible), con cardenales, enrojecida, dura, con cicatrices o con estrías.

5.2 Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol y deséchela.



Advertencia: No sopla ni toque el lugar de la inyección después de la limpieza.

5.3 Retire la cubierta transparente de la aguja tirando de ella hacia fuera y deséchela.



Advertencia: No intente volver a colocar la cubierta transparente de la aguja.

5.4 Sostenga la jeringa como un lápiz con la tapa rosada de seguridad de la aguja apuntando hacia arriba.



Paso 6

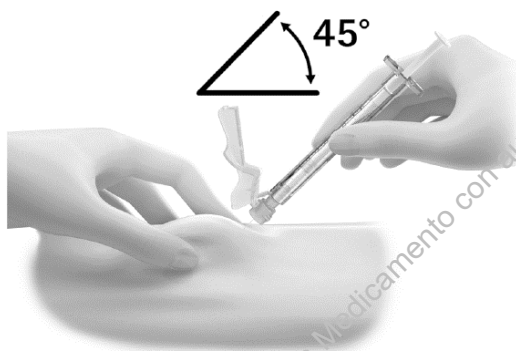
Aplíquese la inyección

6.1 Con la otra mano, pellizque suavemente un pliegue de piel limpia y manténgalo.



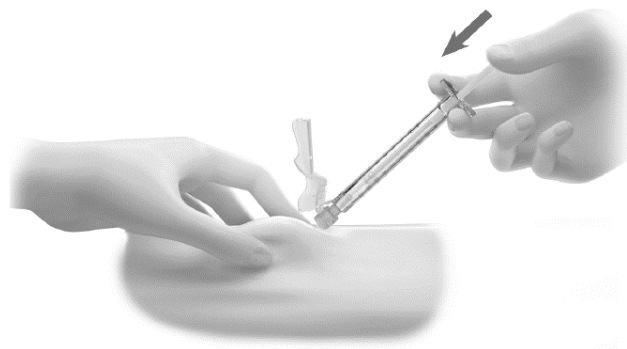
Advertencia: No toque el lugar donde desea inyectarse.

6.2 Con un movimiento rápido y corto, empuje la aguja dentro de la piel en un ángulo de 45°.



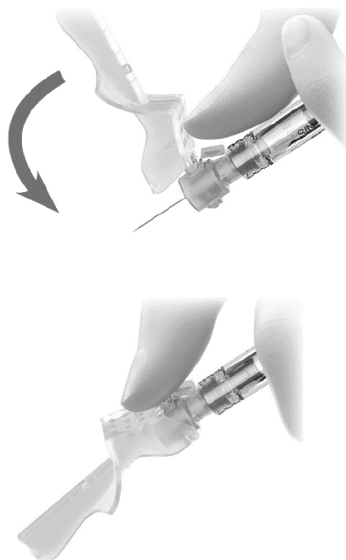
Nota: Con la experiencia, usted encontrará el ángulo (entre 45° y 90°) que sea más cómodo para usted y el niño.

6.3 Empuje suavemente el émbolo hacia abajo hasta que la jeringa esté vacía.



6.4 Retire la aguja de la piel, teniendo cuidado de sacarla en el mismo ángulo en el que fue insertada. Luego suelte la piel pellizcada.

6.5 Centre el pulgar o el índice en el protector de aguja texturizado para dedo y empuje la cubierta de seguridad hacia adelante sobre la aguja hasta que oiga o sienta que se bloquea.



6.6 La aguja está ahora cubierta y es segura. Ahora se puede desechar en el contenedor para eliminar objetos punzantes.

Advertencia: Contacte con su médico o farmacéutico si no se inyectó la dosis completa.

6.7 Si hay sangre o líquido en el sitio de la inyección, presione suavemente una bola de algodón o gasa limpia sobre la piel durante 10 segundos.



Advertencia: No frote el sitio de la inyección.

Paso 7

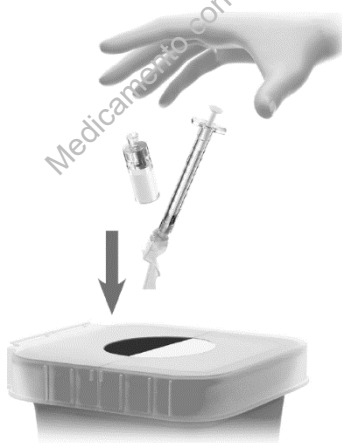
Anote la inyección y elimine los componentes

7.1 Ahora que ha completado su inyección, actualice su registro con:

- ▣ el lugar de la inyección
- ▣ la fecha
- ▣ cualquier problema que haya tenido
- ▣ el número de lote (en la etiqueta del vial).



7.2 Deseche la jeringa usada con la aguja protegida y el vial con el adaptador del vial adjunto en un contenedor para eliminar objetos punzantes.



Advertencia: Mantenga el contenedor para eliminar objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Advertencia: No guarde ningún medicamento sin usar.

Advertencia: No tire la jeringa o el vial en la basura doméstica.

Si no tiene un contenedor para eliminar objetos punzantes, puede utilizar un contenedor doméstico que sea:

- Hecho de plástico resistente;
- Pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a los pinchazos; que evitará que salgan los objetos punzantes,
- Vertical y estable durante el uso,
- Resistente a las fugas y
- Etiquetado correctamente para advertir de la presencia de residuos peligrosos en el interior del contenedor.

7.3 Cuando su contenedor para eliminar objetos punzantes esté casi lleno, tendrá que seguir las recomendaciones locales para la correcta eliminación del contenedor.

Advertencia: No recicle su contenedor para eliminar objetos punzantes usado.

Medicamento con Medicamento con autorización anuladaautorización anulada