

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Trudexa 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

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

Trudexa 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 psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

Trudexa está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn

Trudexa está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. Para iniciar el tratamiento, se debe administrar Trudexa en combinación con corticoesteroides. Trudexa puede

administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticoesteroides o cuando el tratamiento continuado con éstos sea inapropiado (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Trudexa debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica, de la espondilitis anquilosante, o de la enfermedad de Crohn. A los pacientes tratados con Trudexa se les debe entregar la tarjeta de alerta especial.

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

Durante el tratamiento con Trudexa, se deben optimizar otras terapias concomitantes (por ejemplo corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adultos

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Trudexa. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato, ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana.

Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Trudexa para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

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

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de Trudexa para pacientes adultos con enfermedad de Crohn 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 a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, 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 Trudexa y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Trudexa. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta puede ser beneficioso un aumento de dosis a 40 mg semanales.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4 puede ser beneficioso continuar con la terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones

Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Trudexa. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cinco meses, la monitorización debe continuarse durante este periodo.

El tratamiento con Trudexa no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Trudexa deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Trudexa debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva, hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Trudexa en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor.

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluyendo muertes, con Trudexa.

Infecciones graves:

En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con Trudexa, y los informes registrados en los estudios de post-comercialización lo

confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia.

Tuberculosis:

Se han recogido informes de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa. Se debe señalar que en la mayoría de los casos notificados la tuberculosis fue extrapulmonar, es decir, diseminada.

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

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

Si se diagnostica tuberculosis latente, deberá iniciarse la profilaxis anti-tuberculosa apropiada de acuerdo con las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Trudexa. En esta situación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Trudexa debe ser cuidadosamente considerado.

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) durante o después del tratamiento con Trudexa.

Otras infecciones oportunistas:

Se han registrado informes de infecciones oportunistas graves e intensas asociadas al tratamiento con Trudexa, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis.

Si un paciente en tratamiento con Trudexa muestra signos o síntomas prolongados o atípicos de infecciones o deterioro general, se debe tener en cuenta la prevalencia de patologías oportunistas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo Trudexa, en algunos casos con desenlace fatal. En pacientes con riesgo de infección por VHB se debe evaluar su la evidencia de una posible infección previa con VHB antes de iniciar una terapia con un antagonista del TNF, incluyendo Trudexa. Se monitorizaran estrechamente los signos y síntomas de infección por activa VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización de la terapia en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Trudexa. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Trudexa e iniciar una terapia anti-viral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo Trudexa han sido asociados en raras ocasiones con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Trudexa en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

Reacciones alérgicas

No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Trudexa durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Trudexa fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Trudexa. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Trudexa e iniciar el tratamiento apropiado.

La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Inmunosupresión

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

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades 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. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas 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 u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades malignas o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Trudexa. Por tanto, se deben tomar una precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Trudexa (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades malignas por fumar en exceso.

Reacciones hematológicas

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

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 Trudexa. Los pacientes en tratamiento con Trudexa pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas.

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra

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 la terapia combinada 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.

Cirugía

La experiencia de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Trudexa es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Trudexa 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 Trudexa, 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 Trudexa no empeora ni causa las estenosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Trudexa ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con Trudexa tanto en monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Trudexa junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior (<1%) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Trudexa sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a Trudexa durante el embarazo.

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 y efectos sobre la fertilidad de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión.

Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben amamantar durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Trudexa se ha estudiado en 5293 pacientes en ensayos controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. Los datos de la Tabla 1 se basan en los ensayos controlados (I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM) (descritos en la sección 5.1) que abarcan 3271 pacientes tratados con Trudexa y 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM fue 5,7 % para los pacientes tratados con Trudexa y 5,3 % para el grupo control.

Las reacciones adversas con al menos una posible relación causal con adalimumab notificadas en los ensayos I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM clínicas tanto con alteraciones clínicas como parámetros de laboratorio, se presentan según el sistema MedDRA de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1
Reacciones adversas en ensayos clínicos I-IV

Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía, bronquitis), infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior
	Poco frecuentes	Sepsis, infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis histoplasmosis), abscesos,

	Raros	infecciones de las articulaciones, infecciones de heridas, infecciones de piel (incluyendo celulitis e impétigo), infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel, uñas y pies). Fascitis necrotizante, meningitis viral, diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Papilomas de piel
	Raros	Linfoma, tumores sólidos de órganos (incluyendo mama, ovárico y testicular), carcinoma de células escamosas de la piel.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfopenia
	Poco frecuentes	Neutropenia (incluyendo agranulocitosis), leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfadenopatía, leucocitosis.
	Raros	Pancitopenia, trombocitopenia idiopática púrpura.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Lupus eritromatoso sistémico, angioedema, hipersensibilidad al medicamento, alergia estacional
	Raros	Enfermedad sérica
Trastornos endocrinos	Raros	Trastornos tiroideos (incluyendo bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia, incremento de lípidos, trastornos alimentarios (incluyendo anorexia), hiperuricemia.
	Raros	Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos afectivos, ansiedad (incluyendo crisis nerviosas y agitación).
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza, trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias)
	Poco frecuentes	Síncope, migraña, temblor, trastornos del sueño.
	Raros	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Frecuente	Infección, irritación o inflamación del ojo.
	Poco frecuente	Visión borrosa, trastornos de la sensibilidad ocular.
	Raros	Panofalmitis, iritis, glaucoma.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, molestias en el oído (incluyendo dolor e hinchazón)
	Raros	Pérdida de capacidad auditiva.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arritmias, taquicardia, palpitaciones.
	Raros	Paro cardíacos, insuficiencia de las arterias coronarias, angina de pecho, efusión

		pericárdica.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas.
	Raros	Oclusión vascular, estenosis aórtica, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, dolor nasofaríngeo.
	Poco frecuentes	Asma, disnea, disfonía, congestión nasal.
	Raros	Edema pulmonar, edema faríngeo, efusión pleural, pleuresia.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas.
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal, gastritis, vómitos, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento.
	Raros	Estenosis intestinal, colitis, enteritis, esofagitis.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas.
	Raros	Necrosis hepática, hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash, dermatitis y eccema, prurito, alopecia
	Poco frecuentes	Urticaria, psoriasis, equimosis y aumento de moratones, púrpura.
	Raros	Eritema multiforme, paniculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Raros	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hematuria, insuficiencia renal, síntomas en la vejiga y la uretra.
	Raros	Proteinuria, dolor renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Trastornos del ciclo menstrual y el sangrado uterino.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito)
	Frecuentes	Pirexia, fatiga (incluyendo astenia y malestar).
	Poco frecuentes	Dolor de pecho, edema, enfermedad de tipo gripal.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) sanguínea, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, presencia de autoanticuerpos.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Lesiones accidentales, retraso en la cicatrización

Reacciones en el sitio de inyección

En los doce ensayos controlados, el 16% de los pacientes tratados con Trudexa desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 10% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los doce ensayos controlados, la incidencia de infecciones fue de 1,49 por paciente-año en los pacientes tratados con Trudexa y 1,42 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de los pacientes continuaron con Trudexa tras resolverse la infección.

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

En ensayos controlados abiertos con Trudexa, se han notificado infecciones graves (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses de la terapia y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

Durante las fases controladas de 10 ensayos clínicos con Trudexa que duraron un mínimo 12 semanas (I-IX y CHARM) en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o enfermedad de Crohn de moderada a gravemente activas, con se observaron enfermedades malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), en una incidencia de 5,7 (3,3 - 10,1) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los 2887 pacientes tratados con Trudexa, frente a una incidencia de 4,1 (1,5 - 10,9) en los 1570 pacientes del grupo control por 1.000 pacientes/año (la duración media del tratamiento con Trudexa fue de 5,7 meses para los pacientes tratados con Trudexa y de 5,5 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 7,6 (4,7- 12,4) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con Trudexa y 2,0 (0,5- 8,2) 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 2,4 (1,0- 5,7) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Trudexa y de un 0 por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 1,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Trudexa y de 1,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de 10 ensayos clínicos (I-IX y CHARM) y los ensayos de extensión abiertos en curso, con una duración media aproximada de 2 años, que incluyen 4843 pacientes y más de 13000 pacientes/año de terapia, la incidencia observada de enfermedades malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 13,6 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,0 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,2 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades malignas diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma) es aproximadamente de 1,7 por 1.000 pacientes/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,4 por 1.000 pacientes/año, respectivamente (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 Trudexa y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 tratados con Trudexa 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.

Aumento de las enzimas hepáticas

Ensayos clínicos en artritis reumatoide: en los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (ensayos I-IV), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (estudio V), el aumento de ALT fue más común en el grupo tratado con la combinación (Trudexa/metrotexato) en comparación con los grupos tratados con monoterapia de metrotexato o de Trudexa.

Ensayos clínicos en artritis psoriásica: el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (ensayos VI-VII) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide.

En todos los ensayos (I-VII) 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.

Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn: en los ensayos clínicos, el aumento de ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o placebo.

Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia post-comercialización o en los ensayos clínicos de fase IV

Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia o ensayos clínicos de fase IV.

Tabla 2
Reacciones adversas en los estudios de farmacovigilancia y en ensayos clínicos de fase IV

Sistema	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares	Reactivación de hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes (ej, neuritis óptica)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia

4.9 Sobredosis

No se observó toxicidad dosis-dependiente durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido dosis intravenosas múltiples de 10 mg/kg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA17

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 $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Trudexa, 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 (USG)) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los valores basales 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 Trudexa. Los pacientes tratados con Trudexa generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

Se ha observado un rápido descenso en los niveles de Proteína C reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad de Crohn.

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Trudexa se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 60 meses. La eficacia y seguridad de Trudexa en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados.

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

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

En el ensayo III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, que mostraban una respuesta insuficiente 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 en el rango de 12,5 a 25 mg 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 Trudexa semanales durante

52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Posteriormente, los pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas durante un máximo de 60 meses.

En el ensayo 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 Trudexa o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo 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 Trudexa 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, Trudexa 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.

La variable principal de los ensayos I, II y III, y la secundaria del ensayo 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 V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los ensayos 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 III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida.

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Trudexa que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo I ^{a**}		Ensayo II ^{a**}		Ensayo III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^{b/} MTX ^c n=63	Placebo n=110	Trudexa ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^{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 I a las 24 semanas, Ensayo II a las 26 semanas, y Ensayo III a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg Trudexa administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

**p<0,01, Trudexa versus placebo

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

a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el ensayo III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. Además, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron en la mayoría de los pacientes a los que se hizo un seguimiento en la fase de extensión abierta hasta la semana 104. De los 207 pacientes tratados, 114 continuaron el tratamiento con Trudexa 40 mg en semanas alternas durante 60 meses. De estos últimos, 86, 72 y 41 alcanzaron la respuesta ACR 20/50/70 respectivamente en el mes 60.

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

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

En el ensayo V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con Trudexa y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con Trudexa en la semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver Tabla 4)

**Tabla 4: Respuestas ACR en el Ensayo V
(Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	Valor p ^a	Valor p ^b	Valor p ^c
ACR 20						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Semana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con Trudexa/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U. b. el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Trudexa y la terapia combinada con Trudexa/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U. c. el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Trudexa y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.						

En la semana 52, el 42,9% de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada Trudexa/metotrexato alcanzó la remisión clínica ($DAS28 < 2,6$) comparado con el 20,6% de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4% de los pacientes en monoterapia con Trudexa. La combinación Trudexa/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con Trudexa ($p < 0,001$) 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 ($p = 0,447$).

Respuesta radiográfica

En el ensayo III, en el que los pacientes tratados con Trudexa 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 Trudexa/metotrexato demostraron una

progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver tabla 5). Los datos de la fase de extensión abierta indican que la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 60 meses en un subgrupo de pacientes. A los 5 años se evaluaron radiográficamente 113 de los 207 pacientes tratados con Trudexa 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 66 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos.

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

^ametotrexato

^bIntervalo de confianza del 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y Trudexa.

^cBasado en análisis de rango

^dEstrechamiento del espacio articular

En el ensayo V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el índice total de Sharp modificado (ver Tabla 6)

Tabla 6: Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el Ensayo V

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

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

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

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

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

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluó usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos

fundamentales a la semana 52 en el ensayo III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de Trudexa 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 III se observó lo mismo a la semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de Trudexa en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico PCS (Physical Component Summary) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos I, III, IV).

En el ensayo III, la mejora en la función física se mantuvo durante las 260 semanas (60 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 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 Trudexa/metotrexato frente a la monoterapia con metotrexato y a la monoterapia con Trudexa en la semana 52, que se mantuvo en la semana 104.

Artritis Psoriásica

Trudexa, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo (VI y VII). El ensayo VI, de 24 semanas de duración, incluyó 313 pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia con antiinflamatorios no esteroideos, y de éstos, el 50% estaban tomando metotrexato. El ensayo VII, de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

No existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de Trudexa en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante debido al bajo número de pacientes estudiados (ver tabla 7).

Tabla 7: Respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo VI		Ensayo VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa 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 Trudexa y placebo

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

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo VI eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato

Los pacientes tratados con Trudexa mostraron una mejoría del rendimiento físico, medido con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF 36 (Short Form Health Survey), desde el nivel basal hasta la semana 24.

Espondilitis anquilosante

Se evaluó el tratamiento con Trudexa 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional. 79 pacientes (20,1%) fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9,4%) con glucocorticoides. Tras el periodo doble-ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron Trudexa 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los sujetos pacientes (n=215, 54,7%) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis, o Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante) a las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente terapia de rescate con adalimumab 40 mg subcutáneo en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como no-respondedores en los análisis estadísticos doble ciego. En el ensayo más amplio (VIII), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con Trudexa comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (tabla 8).

Tabla 8: Respuesta de eficacia en el ensayo VIII de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.

Respuesta	Placebo N=107	Trudexa 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 Trudexa 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 Trudexa tienen una mejoría significativamente mayor en la semana 12, la cual se mantiene hasta la semana 24 tanto en el SF36 como en el Cuestionario de Calidad de Vida de Espondilitis anquilosante (ASQoL).

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

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de Trudexa en más de 1400 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos randomizados doble-ciego controlados con placebo. 478 de los pacientes incluidos (32%) se habían clasificado como graves (CDAI > 300 y tratamiento concomitante con corticoesteroides y/o

inmunosupresores) que se corresponde con la población definida en la indicación (ver sección 4.1). Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 79% 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, CLASSIC I y GAIN. En el ensayo CLASSIC 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 4, 160 mg de Trudexa en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, 80 mg a 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 GAIN, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de Trudexa 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 CHARM se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo CHARM, 854 pacientes recibieron en 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 \geq 70) en la semana 4 fueron estratificados y analizados por separado de aquellos que no habían respondido en la semana 4. La reducción de corticoesteroides se permitió después de la semana 8.

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos CLASSIC I y GAIN se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9: Inducción de Remisión clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	CLASSIC I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			GAIN: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab.	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

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

En el ensayo CHARM, 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 10. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

**Tabla 10: Mantenimiento de la Remisión Clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	Placebo	40 mg Trudexa en semanas alternas	40 mg Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

** p < 0.02 comparación del par de valores proporcionales para Trudexa *versus* placebo

^a De aquellos que recibían corticoesteroides

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43% de los pacientes en terapia de mantenimiento con Trudexa 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 de la terapia continuada de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada pasada la semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Calidad de vida

En los ensayos CLASSIC I y GAIN, 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 con Trudexa 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 CHARM.

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 los efectos adversos.

Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en ensayos en fase I, II y III durante un periodo de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 58 de 1053 (5,5%) pacientes tratados con adalimumab comparado con 2 de 370 (0,5%) pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4%, comparado con el 0,6% cuando se administraba Trudexa como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.

En pacientes con artritis psoriásica, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 38 de 376 (10%) sujetos tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 13,5% (24 de 178 sujetos), comparado con el 7% (14 de 198 sujetos) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con espondilitis anquilosante se identificaron anticuerpos en 17 de 204 sujetos (8,3%) tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 16 de 185 (8,6%), comparado con 1 de 19 (5,3%) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7 de 269 sujetos (2,6%) tratados con adalimumab.

Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de anticuerpos con la de otros medicamentos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1300 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. No se ha estudiado el tratamiento con Trudexa en niños, ni 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, de 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 revela daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis o 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

Manitol
Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato de disodio dihidrato
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
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

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C). Mantener el vial dentro del embalaje. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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

Envases de:

1 vial (0,8 ml de solución estéril), una jeringa estéril para inyección vacía en una bolsita y dos toallitas impregnadas en alcohol, todo ello contenido en un blister.

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/001

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

1 septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Trudexa 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

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

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

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

Trudexa está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn

Trudexa está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. Para iniciar el tratamiento, se debe administrar Trudexa en combinación con corticoesteroides. Trudexa puede

administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticoesteroides o cuando el tratamiento continuado con éstos sea inapropiado (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Trudexa debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide de la artritis psoriásica, de la espondilitis anquilosante o de la enfermedad de Crohn. A los pacientes tratados con Trudexa se les debe entregar la tarjeta de alerta especial.

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

Durante el tratamiento con Trudexa, se deben optimizar otras terapias concomitantes (por ejemplo corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adultos

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Trudexa. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana.

Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Trudexa para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

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

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de Trudexa para pacientes adultos con enfermedad de Crohn 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 a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, 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 Trudexa y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Trudexa. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

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

Para algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales.

Para algunos pacientes que no hayan respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con una terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños..

Insuficiencia renal y/o hepática

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones

Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Trudexa. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cinco meses, la monitorización debe continuarse durante este periodo.

El tratamiento con Trudexa no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Trudexa deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Trudexa debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva, hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Trudexa en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones incluido el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor.

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluyendo muertes, con Trudexa.

Infecciones graves:

En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con Trudexa, y los informes registrados en los estudios de post-comercialización lo

confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia.

Tuberculosis:

Se han recogido informes de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa. Se debe señalar que en la mayoría de los casos notificados la tuberculosis fue extrapulmonar, es decir, diseminada.

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

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

Si se diagnostica tuberculosis latente, deberá iniciarse la profilaxis anti-tuberculosa apropiada de acuerdo con las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Trudexa. En esta situación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Trudexa debe ser cuidadosamente considerado.

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) durante o después del tratamiento con Trudexa.

Otras infecciones oportunistas:

Se han registrado informes de infecciones oportunistas graves e intensas asociadas al tratamiento con Trudexa, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis.

Si un paciente en tratamiento con Trudexa muestra signos o síntomas prolongados o atípicos de infecciones o deterioro general, se debe tener en cuenta la prevalencia de condiciones patológicas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo Trudexa, en algunos casos con desenlace fatal. En pacientes con riesgo de infección por VHB, se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con VHB antes de iniciar una terapia con un antagonista del TNF, incluyendo Trudexa. Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección por activa VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización de la terapia en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Trudexa. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Trudexa e iniciar una terapia anti-viral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo Trudexa han sido asociados en raras ocasiones con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Trudexa en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

Reacciones alérgicas

No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Trudexa durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Trudexa fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Trudexa. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Trudexa e iniciar el tratamiento apropiado.

La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Inmunosupresión

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

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades 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. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas 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 u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades malignas o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Trudexa. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Trudexa (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades malignas por fumar en exceso.

Reacciones hematológicas

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

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 Trudexa. Los pacientes en tratamiento con Trudexa pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas.

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra

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 la terapia combinada 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.

Cirugía

La experiencia de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Trudexa es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de adalimumab. Los pacientes tratados con Trudexa 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 Trudexa, 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 Trudexa no empeora ni causa las estenosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Trudexa ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con Trudexa tanto en monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Trudexa junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior (<1%) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Trudexa sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para Trudexa.

En un estudio de toxicidad la exposición a Trudexa durante el realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal y efectos sobre la fertilidad de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión.

Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Trudexa se ha estudiado en 5293 pacientes en ensayos controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. Los datos de la Tabla 1 se basan en los ensayos controlados (I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM) (descritos en la sección 5.1) que abarcan 3271 pacientes tratados con Trudexa y 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM fue 5,7 % para los pacientes tratados con Trudexa y 5,3% para el grupo control.

Las reacciones adversas con al menos una posible relación causal con adalimumab notificadas en los ensayos I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM tanto con alteraciones clínicas como de parámetros de laboratorio, se presentan según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1
Reacciones adversas en ensayos clínicos I-IV

Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía, bronquitis) infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior.
	Poco frecuentes	Sepsis, infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis histoplasmosis), abscesos,

	Raros	infecciones de las articulaciones, infecciones de heridas, infecciones de piel (incluyendo celulitis e impétigo), infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel, uñas y pies). Fascitis necrotizante, meningitis viral, diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Papilomas de piel
	Raros	Linfoma, tumores sólidos de órganos (incluyendo mama, ovárico y testicular), carcinoma de células escamosas de la piel.
Trastornos del la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfopenia.
	Poco frecuentes	Neutropenia (incluyendo agranulocitosis), leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfadenopatía, leucocitosis.
	Raros	Pancitopenia, trombocitopenia idiopática púrpura.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Lupus eritromatoso sistémico, angioedema, hipersensibilidad al medicamento, alergia estacional
	Raros	Enfermedad sérica
Trastornos endocrinos	Raros	Trastornos tiroideos (incluyendo bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia, incremento de lípidos, trastornos alimentarios (incluyendo anorexia), hiperuricemia
	Raros	Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos afectivos, ansiedad (incluyendo crisis nerviosas y agitación).
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias)
	Poco frecuentes	Síncope, migraña, temblor, trastornos del sueño.
	Raros	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Frecuentes	Infección, irritación o inflamación del ojo.
	Poco frecuentes	Visión borrosa, alteraciones de la sensibilidad ocular.
	Raros	Panofalmitis, iritis, glaucoma.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, molestias en el oído (incluyendo dolor e hinchazón)
	Raros	Pérdida de capacidad auditiva.
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Arritmias, taquicardia, palpitaciones.
	Raros	Paro cardiaco, insuficiencia de las arterias

		coronarias, angina de pecho, efusión pericárdica.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas.
	Raros	Oclusión vascular, estenosis aórtica, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, dolor nasofaríngeo.
	Poco frecuentes	Asma, disnea, disfonía, congestión nasal.
	Raros	Edema pulmonar, edema faríngeo, efusión pleural, pleuresia.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas.
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal, gastritis, vómitos, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento.
	Raros	Estenosis intestinal, colitis, enteritis, esofagitis.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas.
	Raros	Necrosis hepática, hepatitis.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash, dermatitis y eccema, prurito, alopecia
	Poco frecuentes	Urticaria, psoriasis, equímosis y aumento de moratones, púrpura.
	Raros	Eritema multiforme, paniculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Raros	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hematuria, insuficiencia renal, síntomas en la vejiga y la uretra.
	Raros	Proteinuria, dolor renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Trastornos del ciclo menstrual y el sangrado uterino.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito)
	Frecuentes	Pirexia, fatiga (incluyendo astenia y malestar).
	Poco frecuentes	Dolor de pecho, edema, enfermedad de tipo gripal.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) sanguínea, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, presencia de anticuerpos.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Lesiones accidentales, retraso en la cicatrización.

Reacciones en el Sitio de Inyección

En los doce ensayos controlados, el 16% de los pacientes tratados con Trudexa desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 10% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los doce ensayos controlados, la incidencia de infecciones fue de 1,49 por paciente-año en los pacientes tratados con Trudexa y 1,42 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de los pacientes continuaron con Trudexa tras resolverse la infección.

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

En ensayos controlados abiertos con Trudexa, se han notificado infecciones graves (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses de la terapia y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

Durante las fases controladas de 10 ensayos clínicos con Trudexa que duraron un mínimo 12 semanas (I-IX y CHARM) en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o enfermedad de Crohn de moderada a gravemente activas, se observaron enfermedades malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 5,7 (3,3 - 10,1) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los 2887 pacientes tratados con Trudexa, frente a una incidencia de 4,1 (1,5 - 10,9) por 1000 pacientes/año en los 1570 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Trudexa fue de 5,7 meses para los pacientes tratados con Trudexa y de 5,5 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 7,6 (4,7- 12,4) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con Trudexa y 2,0 (0,5- 8,2) 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 2,4 (1,0- 5,7) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza de 95 %) en los pacientes tratados con Trudexa y de un 0 por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 1,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Trudexa y de ,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de 10 ensayos clínicos (I-IX y CHARM) y los ensayos de extensión abiertos en curso con una duración media aproximada de 2 años que incluyen 4843 pacientes y más de 13000 pacientes/año de terapia, la incidencia observada de enfermedades malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 13,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,0 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,2 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades malignas diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma) es aproximadamente de 1,7 por 1000 pacientes/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,4 por 1000 pacientes/año, respectivamente (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 Trudexa y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Trudexa en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo al lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Aumento de las enzimas hepáticas

Ensayos clínicos en artritis reumatoide: en los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (ensayos I-IV), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (estudio V), el aumento de ALT fue más común en el grupo tratado con la combinación (Trudexa/metrotextato) en comparación con los grupos tratados con monoterapia de metrotextato o de Trudexa.

Ensayos clínicos en artritis psoriásica: el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (ensayos VI-VII) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide.

En todos los ensayos (I-VII) 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.

Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn: en los ensayos clínicos, el aumento de ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o placebo.

Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia post-comercialización o en los ensayos clínicos de fase IV

Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia o ensayos clínicos de fase IV

Tabla 2
Reacciones adversas en los estudios de farmacovigilancia y en ensayos Clínicos de fase IV

Sistema	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares	Reactivación de hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes (ej, neuritis óptica)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia

4.9 Sobredosis

No se observó toxicidad dosis-dependiente durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido dosis intravenosas múltiples de 10 mg/kg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA17

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 $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Trudexa, 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 (USG)) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con el basal 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 Trudexa. Los pacientes tratados con Trudexa generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

Se ha observado un rápido descenso en los niveles de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad de Crohn.

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Trudexa se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 60 meses. La eficacia y seguridad de Trudexa en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados.

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

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

En el ensayo III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, que mostraban una respuesta insuficiente 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 en el rango de 12,5 a 25 mg 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 Trudexa semanales durante

52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Posteriormente, los pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas durante un máximo de 60 meses.

En el ensayo 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 Trudexa o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo 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 Trudexa 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, Trudexa 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.

La variable principal de los ensayos I, II y III, y la secundario del ensayo IV era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la semana 24 o en la 26. La variable fundamental principal del ensayo V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los ensayos 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 III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida.

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Trudexa que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo I ^{a**}		Ensayo II ^{a**}		Ensayo III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Trudexa ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^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 I a las 24 semanas, Ensayo II a las 26 semanas, y Ensayo III a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg Trudexa administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

**p<0,01, Trudexa versus placebo

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

a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el ensayo III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. Además, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron en la mayoría de los pacientes a los que se hizo un seguimiento en la fase de extensión abierta hasta la semana 104. De los 207 pacientes tratados, 114 continuaron el tratamiento con Trudexa 40 mg en semanas alternas durante 60 meses. De estos últimos, 86, 72 y 41 alcanzaron la respuesta ACR 20/50/70 respectivamente en el mes 60.

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

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

En el ensayos V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con Trudexa y metotrexato resultó en a una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con Trudexa en la semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver Tabla 4)

**Tabla 4: Respuestas ACR en el Ensayo V
(Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/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 Trudexa/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 Trudexa y la terapia combinada con Trudexa/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 Trudexa y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En la semana 52, el 42,9% de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada Trudexa/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 < 2,6) comparado con el 20,6% de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4% de los pacientes en monoterapia con Trudexa. La combinación Trudexa/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con Trudexa ($p < 0,001$) 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 ($p = 0,447$).

Respuesta radiográfica

En el ensayo III, en el que los pacientes tratados con Trudexa 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 Trudexa/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los

pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver tabla 5). Los datos de la fase de extensión abierta indican que la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo 60 meses en un subgrupo de pacientes. A los 5 años se evaluaron radiográficamente 113 de los 207 pacientes tratados con Trudexa 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 66 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos.

Tabla 5: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el Ensayo III

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

^ametotrexato

^bIntervalo de confianza del 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y Trudexa.

^cBasado en análisis de rango

^dEstrechamiento del espacio articular

En el ensayo V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el índice total de Sharp modificado (ver Tabla 6).

Tabla 6: Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el Ensayo V

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

a. valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con Trudexa/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 Trudexa y la terapia combinada con Trudexa/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 Trudexa 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 la terapia combinada Trudexa/metotrexato (63,8% y 61,2% respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4% y 33,5% respectivamente, $p < 0,001$) y con la monoterapia con Trudexa (50,7%, $p < 0,002$ y 44,5%, $p < 0,001$ respectivamente).

Calidad de vida rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluó usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos

fundamentales a la semana 52 en el ensayo III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de Trudexa 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 III se observó lo mismo a la semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de Trudexa en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico PCS (Physical Component Summary) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos I, III, IV).

En el ensayo III, la mejora en la función se mantuvo durante las 260 semanas (60 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 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 Trudexa/metotrexato frente a la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con Trudexa en la semana 52, que se mantuvo en la semana 104.

Artritis Psoriásica

Trudexa, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo (VI y VII). El ensayo VI 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 VII, de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

No existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de Trudexa en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante, debido al bajo número de pacientes estudiados (ver tabla 7).

Tabla 7: Respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo VI		Ensayo VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa 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 Trudexa y placebo

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

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo VI eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato

Los pacientes tratados con Trudexa mostraron una mejoría del rendimiento físico, medida con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF 36 (Short Form Health Survey), desde el nivel basal hasta la semana 24.

Espondilitis anquilosante

Se evaluó el tratamiento con Trudexa 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 la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional. 79 pacientes (20,1%) fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9,4%) con glucocorticoides. Tras el periodo doble-ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron Trudexa 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los pacientes (n=215, 54.7%) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis, o Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante) a las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente terapia de rescate con Adalimumab 40 mg subcutáneo en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como no-respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo más amplio (VIII), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con Trudexa comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (tabla 8).

Tabla 8: Respuesta de eficacia en el ensayo VIII de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.

Respuesta	Placebo N=107	Trudexa 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 Trudexa 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 Trudexa tienen una mejoría significativamente mayor en la semana 12, la cual se mantiene hasta la semana 24 tanto en el SF36 como en el Cuestionario de Calidad de Vida de Espondilitis anquilosante (ASQoL).

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

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de Trudexa en más de 1400 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos randomizados doble-ciego controlados con placebo. 478 de los pacientes incluidos (32%) se habían

clasificado como graves (CDAI > 300 y tratamiento concomitante con corticoesteroides y/o inmunosupresores), lo que se corresponde con la población definida en la indicación (ver sección 4.1). Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 79% 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, CLASSIC I y GAIN. En el ensayo CLASSIC 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 4, 160 mg de Trudexa 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 GAIN, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de Trudexa 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 CHARM se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo CHARM, 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 \geq 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 CLASSIC I y GAIN se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9: Inducción de Remisión clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	CLASSIC I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			GAIN: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab.	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

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

En el ensayo CHARM, 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 10. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

**Tabla 10: Mantenimiento de la Remisión Clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	Placebo	40 mg Trudexa en semanas alternas	40 mg Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

** p < 0.02 comparación del par de valores proporcionales para Trudexa *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 terapia de mantenimiento con Trudexa 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 de la terapia continuada de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada pasada la semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Calidad de vida

En los ensayos CLASSIC I y GAIN, 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 Trudexa 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 CHARM.

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 los efectos adversos.

Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en ensayos en fase I, II y III durante un periodo de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 58 de 1053 (5,5%) pacientes tratados con adalimumab comparado con 2 de 370 (0,5%) pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4%, comparado con el 0,6% cuando se administraba Trudexa como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.

En pacientes con artritis psoriásica, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 38 de 376 (10%) sujetos tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 13,5% (24 de 178 sujetos), comparado con el 7% (14 de 198 sujetos) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional a metotrexato.

En pacientes con espondilitis anquilosante se identificaron anticuerpos en 17 de 204 sujetos (8,3%) tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 16 de 185 (8,6%), comparado con 1 de 19 (5,3%) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7 de 269 sujetos (2,6%) tratados con adalimumab.

Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de desarrollo de anticuerpos con la de otros medicamentos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1300 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. No se ha estudiado el tratamiento con Trudexa en niños, ni 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, de 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 revela daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis o 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

Manitol
Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato de disodio dihidrato
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
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

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C). Mantener la jeringa dentro del empaalaje. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio tipo I) para paciente:

Envases de :

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

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/002

EU/1/03/257/003
EU/1/03/257/004
EU/1/03/257/005

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

1 septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Trudexa 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

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

Trudexa 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 psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

Trudexa está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn

Trudexa está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. Para iniciar el tratamiento, se debe administrar Trudexa en combinación con corticoesteroides. Trudexa puede

administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticoesteroides o cuando el tratamiento continuado con éstos sea inapropiado (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Trudexa debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica, de la espondilitis anquilosante o de la enfermedad de Crohn.. A los pacientes tratados con Trudexa se les debe entregar la tarjeta de alerta especial.

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

Durante el tratamiento con Trudexa, se deben optimizar otras terapias concomitantes (por ejemplo corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adultos

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Trudexa. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana.

Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

La dosis recomendada de Trudexa para pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

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

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de Trudexa para pacientes adultos con enfermedad de Crohn 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 a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, 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 Trudexa y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Trudexa. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

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

Para algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales.

Para algunos pacientes que no hayan respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con una terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños..

Insuficiencia renal y/o hepática

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Infecciones

Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Trudexa. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cinco meses, la monitorización debe continuarse durante este periodo.

El tratamiento con Trudexa no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Trudexa deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Trudexa debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Trudexa en pacientes con historia de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor.

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluyendo muertes, con Trudexa.

Infecciones graves:

En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con Trudexa, y los informes registrados en los estudios de post-comercialización lo confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia.

Tuberculosis:

Se han recogido informes de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa. Se debe señalar que en la mayoría de los casos notificados la tuberculosis fue extrapulmonar, es decir, diseminada.

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

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

Si se diagnostica tuberculosis latente, deberá iniciarse la profilaxis anti-tuberculosa apropiada de acuerdo con las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Trudexa. En esta situación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Trudexa debe ser cuidadosamente considerado.

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) durante o después del tratamiento con Trudexa.

Otras infecciones oportunistas:

Se han registrado informes de infecciones oportunistas graves e intensas asociadas al tratamiento con Trudexa, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis.

Si un paciente en tratamiento con Trudexa muestra signos o síntomas prolongados o atípicos de infecciones o deterioro general, se debe tener en cuenta la prevalencia de patologías oportunistas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo Trudexa, en algunos casos con desenlace fatal. En pacientes con riesgo de infección por VHB, se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con VHB antes de iniciar una terapia con un antagonista del TNF, incluyendo Trudexa. Se monitorizaran estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización de la terapia en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Trudexa. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Trudexa e iniciar una terapia anti-viral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo Trudexa han sido asociados en raras ocasiones con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad

desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Trudexa en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

Reacciones alérgicas

No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Trudexa durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Trudexa fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Trudexa. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Trudexa e iniciar el tratamiento apropiado.

La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Inmunosupresión

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

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades 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. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas 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 u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades malignas o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Trudexa. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Trudexa (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades malignas por fumar en exceso.

Reacciones hematológicas

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

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 Trudexa. Los pacientes en tratamiento con Trudexa pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas.

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra

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 la terapia combinada 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

Cirugía

La experiencia de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Trudexa es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Trudexa 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 Trudexa, 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 Trudexa no empeora ni causa las estenosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Trudexa ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con Trudexa tanto en monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Trudexa junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior (<1%) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Trudexa sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a Trudexa durante el embarazos.

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 y efectos sobre la fertilidad de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión.

Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Trudexa se ha estudiado en 3834 pacientes en ensayos controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. Los datos de la Tabla 1 se basan en los ensayos controlados (I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM) (descritos en la sección 5.1) que abarcan 3271 pacientes tratados con Trudexa y 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM fue 5,7% para los pacientes tratados con Trudexa y 5,3 % para el grupo control.

Las reacciones adversas con al menos una posible relación causal con adalimumab notificadas en los ensayos I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM, tanto con alteraciones clínicas como de parámetros de laboratorio, se presentan según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia..

Tabla 1
Reacciones adversas en ensayos clínicos I-IV

Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía, bronquitis), infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior
	Poco frecuentes	Sepsis, infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis histoplasmosis), absesos, infecciones de las articulaciones, infecciones de heridas, infecciones de piel (incluyendo celulitis e impétigo), infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel, uñas y pies).
	Raros	Fascitis necrotizante, meningitis viral, diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Papilomas de piel
	Raros	Linfoma, tumores sólidos de órganos (incluyendo mama, ovárico y testicular), carcinoma de células escamosas de la piel.
Trastornos del la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfopenia.
	Poco frecuentes	Neutropenia (incluyendo agranulocitosis), leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfadenopatía, leucocitosis.
	Raros	Pancitopenia, trombocitopenia idiopática púrpura.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Lupus eritromatoso sistémico, angioedema, hipersensibilidad al medicamento, alergia estacional
	Raros	Enfermedad sérica
Trastornos endocrinos	Raros	Trastornos tiroideos (incluyendo bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia, incremento de lípidos, trastornos alimentarios (incluyendo anorexia), hiperuricemia.
	Raros	Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos afectivos, ansiedad (incluyendo crisis nerviosas y agitación).
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza, trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias)
	Poco frecuentes	Síncope, migraña, temblor, trastornos del sueño.
	Raros	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Frecuentes	Infección, irritación o inflamación del ojo.

	Poco frecuentes	Visión borrosa, alteraciones de la sensibilidad ocular.
	Raros	Panoftalmitis, iritis, glaucoma.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, molestias en el oído (incluyendo dolor e hinchazón).
	Raros	Pérdida de capacidad auditiva
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arritmias, taquicardia, palpitaciones.
	Raros	Paro cardíaco, insuficiencia de las arterias coronarias, angina de pecho, efusión pericárdica.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas.
	Raros	Oclusión vascular, estenosis aórtica, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, dolor nasofaríngeo.
	Poco frecuentes	Asma, disnea, disfonía, congestión nasal.
	Raros	Edema pulmonar, edema faríngeo, efusión pleural, pleuresia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas.
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal, gastritis, vómitos, dispepsia.
	Raros	Estenosis intestinal, colitis, enteritis, esofagitis.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas.
	Raros	Necrosis hepáticas, hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash, dermatitis y eccema, prurito, alopecia.
	Poco frecuentes	Urticaria, psoriasis, equimosis y aumento de moratones, púrpura.
	Raros	Eritrema multiforme, paniculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Raros	Rabdomiolisis.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hematuria, insuficiencia renal, síntomas en la vejiga y la uretra.
	Raros	Proteinuria, dolor renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Trastornos del ciclo menstrual y el sangrado uterino.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluido dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito)
	Frecuentes	Pirexia, fatiga (incluyendo astenia y malestar).
	Poco	Dolor de pecho, edema, enfermedad de tipo

	frecuentes	gripal.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) sanguínea, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, presencia de autoanticuerpos.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Lesiones accidentales, retraso en la cicatrización.

Reacciones en el Sitio de Inyección

En los doce ensayos controlados, el 16% de los pacientes tratados con Trudexa desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 10% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los doce ensayos controlados, la incidencia de infecciones fue de 1,49 por paciente-año en los pacientes tratados con Trudexa y 1,42 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de los pacientes continuaron con Trudexa tras resolverse la infección.

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

En ensayos controlados abiertos con Trudexa, se han notificado infecciones graves (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses de la terapia y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

Durante las fases controladas de 10 ensayos clínicos con Trudexa que duraron un mínimo 12 semanas (I-IX y CHARM) en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o enfermedad de Crohn de moderada a gravemente activas, se observaron enfermedades malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 5,7 (3,3 - 10,1) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los 2887 pacientes tratados con Trudexa, frente a una incidencia de 4,1 (1,5 - 10,9) por 1.000 pacientes/año en los 1570 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Trudexa fue de 5,7 meses para los pacientes tratados con Trudexa y de 5,5 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 7,6 (4,7- 12,4) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con Trudexa y 2,0 (0,5- 8,2) 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 2,4 (1,0- 5,7) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Trudexa y de un 0 por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 1,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Trudexa y de 1,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de 10 ensayos clínicos (I-IX y CHARM) y los ensayos de extensión abiertos en curso con una duración media aproximada de 2 años que incluyen 4843 pacientes y más de 13000 pacientes/año de terapia, la incidencia observada de

enfermedades malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 13,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,0 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,2 por 1000 pacientes/año.

En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades malignas diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma) es aproximadamente de 1,7 por 1.000 pacientes/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,4 por 1000 pacientes/año, respectivamente (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 Trudexa y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Trudexa 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.

Aumento de las enzimas hepáticas

Ensayos clínicos en artritis reumatoide: en los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (ensayos I-IV), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (estudio V), el aumento de ALT fue más común en el grupo de la combinación (Trudexa/metrotextato) en comparación con los grupos tratado con monoterapia de metrotextato o de Trudexa.

Ensayos clínicos en artritis psoriásica: el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (ensayos VI-VII) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide.

En todos los ensayos (I-VII) 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.

Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn: en los ensayos clínicos, el aumento de ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o placebo.

Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia post-comercialización o en los ensayos clínicos de fase IV

Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia o ensayos clínicos de fase IV

Tabla 2
Reacciones adversas en los estudios de farmacovigilancia y en ensayos clínicos de fase IV

Sistema	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares	Reactivación de hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes (ej, neuritis óptica)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea

Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia
-------------------------------------	------------

4.9 Sobredosis

No se observó toxicidad dosis-dependiente durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido dosis intravenosas múltiples de 10 mg/kg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA17

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 $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Trudexa, 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 (USG)) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los valores basales 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 Trudexa. Los pacientes tratados con Trudexa generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

Se ha observado un rápido descenso en los niveles de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad de Crohn.

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Trudexa se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 60 meses. La eficacia y seguridad de Trudexa en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados.

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

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

En el ensayo III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, que mostraban una respuesta insuficiente 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 en el rango de 12,5 a 25 mg 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 Trudexa semanales durante 52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Posteriormente, los pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas durante un máximo de 60 meses.

En el ensayo 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, hidroxiclороquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de Trudexa o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo 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 Trudexa 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, Trudexa 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.

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

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Trudexa que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3: Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo
(Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Ensayo I ^{a**}		Ensayo II ^{a**}		Ensayo III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Trudexa ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^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 I a las 24 semanas, Ensayo II a las 26 semanas, y Ensayo III a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg Trudexa administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

**p<0,01, Trudexa versus placebo

En los ensayos I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, valoración por parte del médico y del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, resultados del índice de discapacidad (HAQ) y valores PCR (mg/dl)) mejoraron a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el ensayo III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. Además, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron en la mayoría de los pacientes a los que se hizo un seguimiento en la fase de extensión abierta hasta la semana 104. De los 207 pacientes tratados, 114 continuaron el tratamiento con Trudexa 40 mg en semanas alternas durante 60 meses. De estos últimos, 86, 72 y 41 alcanzaron la respuesta ACR 20/50/70 respectivamente en el mes 60.

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

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

En el ensayo V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con Trudexa y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con Trudexa en la semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver Tabla 4)

**Tabla 4: Respuestas ACR en el Ensayo V
(Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/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 Trudexa/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 Trudexa y la terapia combinada con Trudexa/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 Trudexa y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En la semana 52, el 42,9% de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada Trudexa/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 < 2,6) comparado con el 20,6% de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4% de los pacientes en monoterapia con Trudexa. La combinación Trudexa/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con Trudexa ($p < 0,001$) 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 ($p = 0,447$).

Respuesta radiográfica

En el ensayo III, en el que los pacientes tratados con Trudexa habían tenido artritis reumatoide durante una media aproximada 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 Trudexa/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver tabla 5). Los datos de la fase de extensión abierta indican que la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 60 meses en un subgrupo de pacientes. A los 5 años se evaluaron radiográficamente 113 de los 207 pacientes tratados con Trudexa 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 66 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos.

Tabla 5: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el Ensayo III

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

^ametotrexato

^bIntervalo de confianza del 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y Trudexa.

^cBasado en análisis de rango

^dEstrechamiento del espacio articular

En el ensayo V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el índice total de Sharp modificado (ver Tabla 6)

Tabla 6: Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el Estudio V

	MTX n=257 (Intervalo de confianza 95%)	Trudexa n=274 (Intervalo de confianza 95%)	Trudexa/MT X n=268 (Intervalo de confianza 95%)	Valor p ^a	Valor p ^b	Valor p ^c

Índice total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Índice de erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Índice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

- valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con Trudexa/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
- valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Trudexa y la terapia combinada con Trudexa/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
- valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Trudexa 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 la terapia combinada Trudexa/metotrexato (63,8% y 61,2% respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4% y 33,5% respectivamente, $p < 0,001$) y con la monoterapia con Trudexa (50,7%, $p < 0,002$ y 44,5%, $p < 0,001$ respectivamente).

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluó usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales a la semana 52 en el ensayo III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de Trudexa 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 III se observó lo mismo a la semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de Trudexa en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico PCS (Physical Component Summary) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT) en los tres ensayos en los que se evaluó (Ensayos I, III, IV).

En el ensayo III, la mejora en la función física se mantuvo durante las 260 semanas (60 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 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 Trudexa/metotrexato frente a la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con Trudexa en la semana 52, que se mantuvo en la semana 104.

Artritis Psoriásica

Trudexa, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo (VI y VII). El ensayo VI, 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 VII de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

No existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de Trudexa en pacientes con artropatías psoriásicas similares a la espondilitis anquilosante debido al bajo número de pacientes estudiados (ver tabla 7).

Tabla 7: Respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayos VI		Ensayos VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa 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 Trudexa y placebo

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

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo VI eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato

Los pacientes tratados con Trudexa mostraron una mejoría del rendimiento físico, medido con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF 36 (Short Form Health Survey), desde el nivel basal hasta la semana 24.

Espondilitis anquilosante

Se evaluó el tratamiento con Trudexa 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional. 79 pacientes (20,1%) fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9,4%) con glucocorticoides. Tras el periodo doble-ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron Trudexa 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los pacientes (n=215, 54.7%) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis, o Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante) a las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente terapia de rescate con adalimumab 40 mg subcutáneo en semanas alternas y, posteriormente considerados como no-respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo más amplio (VIII), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con Trudexa comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (tabla 8).

Tabla 8: Respuesta en de eficacia el ensayo VIII de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.

Respuesta	Placebo N=107	Trudexa 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%***

ACR 70	Semana 24	11%	35%***
	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 Trudexa 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 Trudexa tienen una mejoría significativamente mayor en la semana 12, la cual se mantiene hasta la semana 24 tanto en el SF36 como en el Cuestionario de Calidad de Vida de Espondilitis anquilosante (ASQoL).

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

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de Trudexa en más de 1400 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos randomizados doble-cego controlados con placebo. 478 de los pacientes incluidos (32%) se habían clasificado como graves (CDAI > 300 y tratamiento concomitante con corticoesteroides y/o inmunosupresores), lo que se corresponde con la población definida en la indicación (ver sección 4.1). Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 79% 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, CLASSIC I y GAIN. En el ensayo CLASSIC 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 4, 160 mg de Trudexa 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 GAIN, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de Trudexa 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 CHARM se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo CHARM, 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 CLASSIC I y GAIN se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9: Inducción de Remisión clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	CLASSIC I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			GAIN: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab.	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

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

En el ensayo CHARM, 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 10. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

**Tabla 10: Mantenimiento de la Remisión Clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	Placebo	40 mg Trudexa en semanas alternas	40 mg Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

** p < 0.02 comparación del par de valores proporcionales para Trudexa *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 terapia de mantenimiento con Trudexa 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 de la terapia continuada de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada pasada la semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Calidad de vida

En los ensayos CLASSIC I y GAIN, 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 Trudexa 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 CHARM.

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 los efectos adversos.

Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en ensayos en fase I, II y III durante un periodo de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 58 de 1053 (5,5%) pacientes tratados con adalimumab comparado con 2 de 370 (0,5%) pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4%, comparado con el 0,6% cuando se administraba Trudexa como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.

En pacientes con artritis psoriásica, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 38 de 376 (10%) sujetos tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 13,5% (24 de 178 sujetos), comparado con el 7% (14 de 198 sujetos) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con espondilitis anquilosante, se identificaron anticuerpos en 17 de 204 sujetos (8,3%) tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 16 de 185 (8,6%), comparado con 1 de 19 (5,3%) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional a metotrexato.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7 de 269 sujetos (2,6%) tratados con adalimumab.

Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de desarrollo de anticuerpos con la de otros medicamentos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1300 con AR pacientes 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. No se ha estudiado el tratamiento con Trudexa en niños, ni 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, de dosis repetidas y genotoxicidad.

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal/perinatal en monos cinomolgos acon dosis de 0,30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) que no revela de daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis o 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

Manitol
Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato de disodio dihidrato
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
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

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C). Mantener la jeringa dentro del embalaje. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio tipo I) con protector de aguja (para uso hospitalario y por personal sanitario):

Envases de:

1 jeringa precargada con protector de aguja (0,8 ml de solución estéril) en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.

6.6 Precauciones espaciales 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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/006

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

1 septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Trudexa 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 incluido metotrexato haya sido insuficiente.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

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

Trudexa 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 psoriásica

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

Espondilitis anquilosante

Trudexa está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn

Trudexa está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. Para iniciar el tratamiento, se debe administrar Trudexa en combinación con corticoesteroides. Trudexa puede

administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticoesteroides o cuando el tratamiento continuado con éstos sea inapropiado (ver sección 4.2).

4.3 Posología y forma de administración

El tratamiento con Trudexa debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica, de la espondilitis anquilosante o de la enfermedad de Crohn. A los pacientes tratados con Trudexa se les debe entregar la tarjeta de alerta especial.

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

Durante el tratamiento con Trudexa, se deben optimizar otras terapias concomitantes (por ejemplo corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adultos

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Trudexa. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana.

Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

La dosis recomendada de Trudexa para pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

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

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de Trudexa para pacientes adultos con enfermedad de Crohn 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 a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, 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 Trudexa y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Trudexa. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

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

Para algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales.

Para algunos pacientes que no hayan respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con una terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Infecciones

Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluida tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Trudexa. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cinco meses, la monitorización debe continuarse durante este periodo.

El tratamiento con Trudexa no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluidas infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Trudexa deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Trudexa deber interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva hasta que esté controladas. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Trudexa en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor.

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluidas muertes, con Trudexa.

Infecciones graves:

En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con Trudexa, y los informes registrados en los estudios de post-comercialización lo confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia.

Tuberculosis:

Se han recogido informes de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa. Se debe señalar que en la mayoría de los casos notificados la tuberculosis fue extrapulmonar, es decir, diseminada.

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

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

Si se diagnostica tuberculosis latente, deberá iniciarse la profilaxis anti-tuberculosa apropiada de acuerdo con las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Trudexa. En esta situación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Trudexa debe ser cuidadosamente considerado.

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) durante o después del tratamiento con Trudexa.

Otras infecciones oportunistas:

Se han registrado informes de infecciones oportunistas graves e intensas asociadas al tratamiento con Trudexa, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis.

Si un paciente en tratamiento con Trudexa muestra signos o síntomas prolongados o atípicos de infecciones o deterioro general, se debe tener en cuenta la prevalencia de patologías oportunistas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo Trudexa, en algunos casos con desenlace fatal. En pacientes con riesgo de infección por VHB se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con VHB antes de iniciar una terapia con un antagonista del TNF, incluyendo Trudexa. Se monitorizaran estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización de la terapia en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Trudexa. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Trudexa e iniciar una terapia anti-viral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluido Trudexa han sido asociados en raras ocasiones con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad

desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Trudexa en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

Reacciones alérgicas

No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Trudexa durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Trudexa fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Trudexa. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Trudexa e iniciar el tratamiento apropiado.

La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Inmunosupresión

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

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades 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. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas 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 u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades malignas o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Trudexa. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Trudexa (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban un historial de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades malignas por fumar en exceso.

Reacciones hematológicas

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

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 Trudexa. Los pacientes en tratamiento con Trudexa pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas.

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra

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 la terapia combinada 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

Cirugía

La experiencia de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Trudexa es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Trudexa 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 Trudexa, 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 Trudexa no empeora ni causa las estenosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Trudexa ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con Trudexa tanto en monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Trudexa junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior (<1%) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Trudexa sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a Trudexa durante el embarazo.

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 y efectos sobre la fertilidad de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión.

Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Trudexa.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Trudexa se ha estudiado en 5293 pacientes en ensayos controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. Los datos de la Tabla 1 se basan en los ensayos controlados (I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM) (descritos en la sección 5.1) que abarcan 3271 pacientes tratados con Trudexa y 1809 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 I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM fue 5,7% para los pacientes tratados con Trudexa y 5,3% para el grupo control.

Las reacciones adversas con al menos una posible relación causal con adalimumab notificadas en los ensayos I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM, tanto con alteraciones clínicas como de parámetros de laboratorio, se presentan según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1
Reacciones adversas en ensayos clínicos I-IV

Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluidas neumonía, bronquitis), infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior

	Poco frecuentes	Sepsis, infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis histoplasmosis), abscesos, infecciones de las articulaciones, infecciones de heridas, infecciones de piel (incluidos celulitis e impétigo), infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel, uñas y pies).
	Raros	Fascitis necrotizante, meningitis viral, diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Papilomas de piel
	Raros	Linfoma, tumores sólidos de órganos (incluyendo mama, ovárico y testicular), carcinoma de células escamosas de la piel.
Trastornos del la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfopenia
	Poco frecuentes	Neutropenia (incluyendo agranulocitosis), leucopenia, trombocitopenia, anemia, , linfadenopatía, leucocitosis
	Raros	Pancitopenia, trombocitopenia idiopática púrpura.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema, hipersensibilidad al medicamento, alergia estacional
	Raros	Lupus eritromatoso sistémico, enfermedad sérica
Trastornos endocrinos	Raros	Trastornos tiroideos (incluyendo bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia, incremento de lípidos, trastornos alimentarios (incluyendo anorexia), hiperuricemia.
	Raros	Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos afectivos, ansiedad (incluidas crisis nerviosas y agitación).
Sistema Nervioso	Frecuentes	Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza, trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias)
	Poco frecuentes	Síncope, migraña, temblor, trastornos del sueño.
	Raros	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Frecuentes	Infección, irritación o inflamación del ojo.
	Poco frecuentes	Visión borrosa, alteraciones de la sensibilidad ocular.
	Raros	Panoftalmitis, iritis, glaucoma.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus, molestias en el oído (incluyendo dolor e hinchazón)
	Raros	Pérdida de capacidad auditiva
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Arritmias, taquicardia, palpitaciones.
		Paro cardiaco, insuficiencia de las arterias

	Raros	coronarias, angina de pecho, efusión pericárdica.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Raros	Oclusión vascular, estenosis aórtica, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, dolor nasofaríngeo.
	Poco frecuentes	Asma, disnea, disfonía, congestión nasal.
	Raros	Edema pulmonar, edema faríngeo, efusión pleural, pleuresia.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas.
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal, gastritis, vómitos, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento.
	Raros	Estenosis intestinal, colitis, enteritis, esofagitis.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas.
	Raros	Necrosis hepática, hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash, dermatitis y eccema, prurito, alopecia
	Poco frecuentes	Urticaria, psoriasis, equimosis y aumento de moratones, púrpura.
	Raros	Eritema multiforme, paniculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Raros	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Hematuria, insuficiencia renal, síntomas en la vejiga y la uretra.
	Raros	Proteinuria, dolor renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Trastornos del ciclo menstrual y el sangrado uterino.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluido dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito)
	Frecuentes	Pirexia, fatiga (incluido astenia y malestar).
	Poco frecuente	Dolor de pecho, edema, enfermedad de tipo gripal.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) sanguínea, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, presencia de autoanticuerpos.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones	Poco frecuentes	Lesiones accidentales, retraso en la cicatrización.

Reacciones en el lugar de inyección

En los doce ensayos controlados, el 16% de los pacientes tratados con Trudexa desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 10% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los doce ensayos controlados, la incidencia de infecciones fue de 1,49 por paciente-año en los pacientes tratados con Trudexa y 1,42 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de los pacientes continuaron con Trudexa tras resolverse la infección.

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

En ensayos controlados abiertos con Trudexa, se han notificado infecciones graves (incluidas las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses de la terapia y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

Durante las fases controladas de 10 ensayos clínicos con Trudexa que duraron un mínimo 12 semanas (I-IX y CHARM) en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o enfermedad de Crohn de moderada a gravemente activas, se observaron enfermedades malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 5,7 (3,3 - 10,1) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los 2887 pacientes tratados con Trudexa, frente a una incidencia de 4,1 (1,5 - 10,9) por 1.000 pacientes/año en los 1570 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Trudexa fue de 5,7 meses para los pacientes tratados con Trudexa y de 5,5 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 7,6 (4,7- 12,4) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con Trudexa y 2,0 (0,5- 8,2) 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 2,4 (1,0- 5,7) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Trudexa y de un 0 por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 1,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Trudexa y de 1,0 (0,1 - 7,3) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de 10 ensayos controlados I-IX y CHARM y los ensayos de extensión abiertos en curso, con una duración media aproximada de 2 años que incluyen 4843 pacientes y más de 13000 pacientes/año de terapia, la incidencia observada de enfermedades malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 13,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,0 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,2 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades malignas diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma) es aproximadamente de 1,7 por 1000 pacientes/año. La frecuencia registrada para

cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,4 por 1000 pacientes/año, respectivamente (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 Trudexa y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Trudexa 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.

Aumento de las enzimas hepáticas

Ensayos clínicos en artritis reumatoide: en los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (ensayos I-IV), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (estudio V), el aumento de ALT fue más común en el grupo tratado con de combinación (Trudexa/metrotexato) en comparación con los brazos tratados con monoterapia de metrotexato o de Trudexa.

Ensayos clínicos en artritis psoriásica: el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (ensayos VI-VII) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide.

En todos los ensayos (I-VII) 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.

Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn: en los ensayos clínicos, el aumento de ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o placebo.

Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia post-comercialización o en los ensayos clínicos de fase IV.

Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia o ensayos clínicos de fase IV.

Tabla 2
Reacciones adversas en los estudios de farmacovigilancia y en ensayos clínicos de fase IV

Sistema	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares	Reactivación de hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes (ej, neuritis óptica)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia

4.9 Sobredosis

No se observó toxicidad dosis-dependiente durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido dosis intravenosas múltiples de 10 mg/kg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA17

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, incluidos 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 $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Trudexa, 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 (USG)) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con el basal 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 cartilago también disminuyeron tras la administración de Trudexa. Los pacientes tratados con Trudexa generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

Se ha observado un rápido descenso en los niveles de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad de Crohn.

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Trudexa se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 60 meses. La eficacia y seguridad de Trudexa en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados.

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

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

En el ensayo III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, que mostraban una respuesta insuficiente 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 en el rango

12,5 a 25 mg 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 Trudexa semanales durante 52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Posteriormente, los pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de Trudexa en semanas alternas durante un máximo de 60 meses.

En el ensayo IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años. A los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o 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 Trudexa o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo 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 Trudexa 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, Trudexa 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.

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

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Trudexa que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo I ^{a**}		Ensayo II ^{a**}		Ensayo III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Trudexa ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^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 I a las 24 semanas, Ensayo II a las 26 semanas, y Ensayo III a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg Trudexa administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

**p<0,01, Trudexa versus placebo

En los ensayos I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, valoración por parte del médico y del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, resultados del índice de discapacidad (HAQ) y valores PCR (mg/dl)) mejoraron a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el ensayo III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. Además, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron en la mayoría de los pacientes a los que se hizo un seguimiento en la fase de extensión abierta hasta la semana 104. De los 207 pacientes tratados, 114 continuaron el tratamiento con Trudexa 40 mg en semanas alternas durante 60 meses. De estos últimos, 86, 72 y 41 alcanzaron la respuesta ACR 20/50/70 respectivamente en el mes 60.

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

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

En el ensayo V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con Trudexa y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con Trudexa en la semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver Tabla 4)

**Tabla 4: Respuestas ACR en el Ensayo V
(Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/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 Trudexa/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 Trudexa y la terapia combinada con Trudexa/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 Trudexa y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En la semana 52, el 42,9% de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada Trudexa/metotrexato alcanzó la remisión clínica ($DAS28 < 2,6$), comparado con el 20,6% de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4% de los pacientes en monoterapia con Trudexa. La combinación Trudexa/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con Trudexa ($p < 0,001$) 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 ($p = 0,447$).

Respuesta radiográfica

En el ensayo III, en el que los pacientes tratados con Trudexa 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 Trudexa/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver tabla 5). Los datos de la fase de extensión abierta indican que la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 60 meses en un subgrupo de pacientes. A los 5 años se evaluaron radiográficamente 113 de los 207 pacientes tratados con Trudexa 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 66 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos.

Tabla 5: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el Ensayo III

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

^ametotrexato

^bIntervalo de confianza del 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y Trudexa.

^cBasado en análisis de rango

^dEstrechamiento del espacio articular

En el ensayo V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el índice total de Sharp modificado (ver Tabla 6)

Tabla 6: Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el Estudio V

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

a. valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con Trudexa/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 Trudexa y la terapia combinada con Trudexa/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 Trudexa 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 la terapia combinada Trudexa/metotrexato (63,8% y 61,2% respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4% y 33,5% respectivamente, $p < 0,001$) y con la monoterapia con Trudexa (50,7%, $p < 0,002$ y 44,5%, $p < 0,001$ respectivamente).

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluó usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales a la semana 52 en el ensayo III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de Trudexa mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel basal hasta el mes 6 comparado con placebo y en el ensayo III se observó lo mismo a la semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de Trudexa en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico PCS (Physical Component Summary) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos I, III, IV).

En el ensayo III, la mejora en la función física se mantuvo durante las 260 semanas (60 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 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 Trudexa/metotrexato frente a la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con Trudexa en la semana 52, que se mantuvo en la semana 104.

Artritis Psoriásica

Trudexa, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo (VI y VII). El ensayo VI, de 24 semanas de duración, incluyó 313 pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia con antiinflamatorios no esteroideos y de éstos el 50% estaban tomando metotrexato. El ensayo VII de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

No existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de Trudexa en pacientes con artropatías psoriásicas similares a la espondilitis anquilosante debido al bajo número de pacientes estudiados (ver tabla 7).

Tabla 7: Respuesta ACR en estudios de artritis psoriásica controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo VI		Ensayo VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa 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 Trudexa y placebo

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

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo VI eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato

Los pacientes tratados con Trudexa mostraron una mejoría del rendimiento físico, medida con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF 36 (Short Form Health Survey), desde el nivel basal hasta la semana 24.

Espondilitis anquilosante

Se evaluó el tratamiento con Trudexa 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional. 79 pacientes (20.1%) fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9.4%) con glucocorticoides. Tras el periodo doble-ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron Trudexa 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los pacientes (n=215, 54.7%) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis, o Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante) a las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente terapia de rescate con Adalimumab 40 mg subcutáneo administrado en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como no-respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo más amplio (VIII), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con Trudexa comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (tabla 8).

Tabla 8: Respuesta de eficacia en el ensayo VIII de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.

Respuesta	Placebo N=107	Trudexa 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 Trudexa 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 Trudexa tienen una mejoría significativamente mayor en la semana 12, la cual se mantiene hasta la semana 24 tanto en el SF36 como en el Cuestionario de Calidad de Vida de Espondilitis anquilosante (ASQoL).

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

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de Trudexa en más de 1400 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos randomizados doble-cego controlados con placebo. 478 de los pacientes incluidos (32%) se habían clasificado como graves (CDAI > 300 y tratamiento concomitante con corticoesteroides y/o inmunosupresores), lo que se corresponde con la población definida en la indicación (ver sección 4.1). Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 79% 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, CLASSIC I y GAIN. En el ensayo CLASSIC 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 4, 160 mg de Trudexa 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 GAIN, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de Trudexa 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 CHARM se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo CHARM, 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 CLASSIC I y GAIN se presentan en la tabla 9.

Tabla 9: Inducción de Remisión clínica y la Respuesta (Porcentaje de pacientes)

	CLASSIC I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			GAIN: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab.	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

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

En el ensayo CHARM, 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 10. Los resultados de remisión

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

**Tabla 10: Mantenimiento de la Remisión Clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	Placebo	40 mg Trudexa en semanas alternas	40 mg Trudexa 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 Trudexa *versus* placebo

** $p < 0.02$ comparación del par de valores proporcionales para Trudexa *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 terapia de mantenimiento con Trudexa 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 de la terapia continuada de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada pasada la semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Calidad de vida

En los ensayos CLASSIC I y GAIN, 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 Trudexa 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 CHARM.

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 los efectos adversos.

Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en ensayos en fase I, II y III durante un periodo de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 58 de 1053 (5,5%) pacientes tratados con adalimumab comparado con 2 de 370 (0,5%) pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4%, comparado con el 0,6% cuando se administraba Trudexa como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.

En pacientes con artritis psoriásica, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 38 de 376 (10%) sujetos tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 13,5% (24 de 178 sujetos), comparado con el 7% (14 de 198 sujetos) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con espondilitis anquilosante se identificaron anticuerpos en 17 de 204 sujetos (8,3%) tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 16 de 185 (8,6%), comparado con 1 de 19 (5,3%) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7 de 269 sujetos (2,6%) tratados con adalimumab.

Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de desarrollo de anticuerpos con la de otros medicamentos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1300 con AR pacientes 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. No se ha estudiado el tratamiento con Trudexa en niños, ni 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 de toxicidad a dosis única, de 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 revela evidencia de daños fetales debido a adalimumab. No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis o 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

Manitol
Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato de disodio dihidrato
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
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

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C). Mantener la pluma dentro del embalaje. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para pacientes.

Envases de:

- 1 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.
- 2 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.
- 4 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.
- 6 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.

Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones.

6.6 Precauciones espaciales 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 las normativas locales. .

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/007
EU/1/03/257/008
EU/1/03/257/009

EU/1/03/257/010

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

1 septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

A FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) ACTIVO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN 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)

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
EEUU

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

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemania

B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el plan de farmacovigilancia.

Se debe proporcionar un plan de gestión de riesgos actualizado según la directriz del CHMP sobre los sistemas de gestión de riesgos para medicamentos de uso humano.

El titular de la autorización de comercialización debe presentar los Informes Periódicos de Seguridad semestralmente.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial contiene 40 mg de adalimumab
1 jeringa estéril para inyección con aguja fija
2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener el vial en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/030/257/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable.
Adalimumab

Conservar en nevera.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5 OTROS

Medicamento con autorización anulada

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Trudexa 40 mg inyectable
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,8 ml

6 OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab
1 toallita impregnada en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la jeringa en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2 jeringas precargadas que contienen cada una 40 mg de adalimumab
2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la jeringa en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

4 jeringas precargadas que contienen cada una 40 mg de adalimumab
4 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la jeringa en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

6 jeringas precargadas que contienen cada una 40 mg de adalimumab
6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la jeringa en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/005

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA BANDEJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Adalimumab

Conservar en nevera.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5 OTROS

Medicamento con autorización anulada

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

ETIQUETA DE LA JERINGA

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

Trudexa 40 mg inyectable

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,8 ml

6 OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja.
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,8 ml con protector de aguja contiene 40 mg de adalimumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada contiene 40 mg de adalimumab
1 toallita impregnada en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la jeringa en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA BANDEJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja.
Adalimumab

Conservar en nevera.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5 OTROS

Medicamento con autorización anulada

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

ETIQUETA DE LA JERINGA

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

Trudexa 40 mg inyectable
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,8 ml

6 OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 pluma precargada contiene 40 mg de adalimumab
1 toallita impregnada en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la pluma en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2 plumas precargadas que contienen cada una 40 mg de adalimumab
2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la pluma en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

4 plumas precargadas que contienen cada una 40 mg de adalimumab
4 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la pluma en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada
Adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

6 plumas precargadas que contienen cada una 40 mg de adalimumab
6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener la pluma en el embalaje exterior.
No congelar.

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

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/257/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Trudexa 40 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DE LA BANDEJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada
Adalimumab

Conservar en nevera.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5 OTROS

Medicamento con autorización anulada

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

ETIQUETA DE LA PLUMA

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

Trudexa 40 mg inyectable
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,8 ml

6 OTROS

Medicamento con autorización anulada

TEXTO DE LOS ADHESIVOS RECORDATORIO (Incluidos en el envase)

Trudexa

Señale la fecha de la próxima dosis en su calendario con los adhesivos que se adjuntan.

Medicamento con autorización anulada

TEXTO DE LA TARJETA DE ALERTA PARA EL PACIENTE (no incluida en el estuche o como parte del prospecto)

Tarjeta de Alerta para el Paciente en tratamiento con Trudexa

Esta tarjeta de alerta contiene información importante de seguridad que necesita conocer antes de administrarle Trudexa y durante el tratamiento con Trudexa.

- Muestre esta tarjeta a los médicos que le estén tratando.

Infecciones

Trudexa incrementa el riesgo de contraer infecciones. Las infecciones pueden progresar más rápidamente y ser más graves. Esto incluye la tuberculosis.

Antes del tratamiento con Trudexa:

- No debe ser tratado con Trudexa si tiene una infección grave.
- Debe realizarse las pruebas de tuberculosis. Es muy importante que informe a su médico si ha tenido alguna vez tuberculosis, o si ha estado en estrecho contacto con alguien que haya tenido tuberculosis. Por favor anote debajo las fechas de las últimas pruebas de detección de tuberculosis:

Prueba de la Tuberculina: _____
Radiografía de tórax: _____

Durante el tratamiento con Trudexa:

- Si presenta síntomas que sugieran infecciones, como fiebre, tos persistente, pérdida de peso, o cansancio, debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Insuficiencia cardiaca

Antes del tratamiento con Trudexa:

- Trudexa no debe utilizarse si tiene insuficiencia cardiaca moderada o grave.

Durante el tratamiento con Trudexa:

- Si presenta síntomas de insuficiencia cardiaca (dificultad al respirar o hinchazón de los pies) debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Fechas del tratamiento con Trudexa:

Primera inyección: _____

Siguientes inyecciones:

- Para más información, lea el prospecto de Trudexa.
- Cuando vaya al médico, enfermera o farmacéutico asegúrese de llevar una lista de todos los demás medicamentos que esté usando.

Nombre del paciente: _____

Nombre del médico: _____

Teléfono del médico: _____

- Guarde esta tarjeta durante 5 meses después de la última dosis de Trudexa, ya que las reacciones adversas pueden aparecer mucho tiempo después de la última dosis de Trudexa.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Trudexa 40 mg solución inyectable en viales Adalimumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le dará una Tarjeta de Alerta para el Paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Trudexa. Conserve esta Tarjeta de Alerta para el Paciente junto con el prospecto.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Trudexa y para qué se utiliza
2. Antes de usar Trudexa
3. Cómo usar Trudexa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trudexa
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRUDEXA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Trudexa está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica y de la espondilitis anquilosante. Es un medicamento que disminuye el proceso de inflamación asociado a estas enfermedades. Su principio activo, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano producido mediante cultivos celulares. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a otras proteínas de forma selectiva. Adalimumab se une a una proteína específica (factor de necrosis tumoral o TNF α), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que la respuesta a estos medicamentos no sea suficiente, se le administrará Trudexa para tratar su artritis reumatoide.

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

Trudexa ha demostrado reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y que mejora el rendimiento físico.

Habitualmente Trudexa se usa con metotrexato. Si su médico determina que el metotrexato no es apropiado, Trudexa puede administrarse solo.

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria que afecta a la columna vertebral. Si tiene espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos, si no responde suficientemente a esos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

2. ANTES DE USAR TRUDEXA

No use Trudexa:

- Si es alérgico (hipersensible) a adalimumab o a cualquiera de los demás componentes de Trudexa.
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”).

Tenga especial cuidado con Trudexa:

- Si notase una reacción alérgica como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Trudexa y póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes al látex. Se debe informar a los pacientes, que tienen una hipersensibilidad conocida al látex, para que eviten tocar la cubierta interior.
- 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 Trudexa. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Trudexa podría contraer infecciones con más facilidad, incluyendo infecciones graves, tuberculosis, infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, 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.
- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Trudexa. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas deber anotarse en su Tarjeta de Alerta 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. 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.
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Trudexa puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si esta tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.
- Si le van a realizar una intervención quirúrgico o dental, informe a su médico de que está tomando Trudexa
- Si padece esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe ser tratado con Trudexa.
- Algunas vacunas no deben administrarse si se está en tratamiento con Trudexa. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna.
- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Trudexa, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece de problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.
- Se han dado casos muy raros de ciertos tipos de cáncer en pacientes tratados con Trudexa u otros agentes que bloquean el TNF. 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, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Trudexa, puede aumentar el riesgo. Además se han observado casos muy raros de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan Trudexa.
- 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. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Uso de otros medicamentos

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

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No debe utilizar Trudexa junto con medicamentos cuyo principio activo sea anakinra. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Uso de Trudexa con los alimentos y bebidas

Como Trudexa se administra por vía subcutánea, la comida y la bebida no deberían afectar a Trudexa.

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de adalimumab en mujeres embarazadas y por lo tanto no se recomienda el uso de Trudexa durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que eviten quedarse embarazadas así como que utilicen un método anticonceptivo adecuado mientras estén en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

No se sabe si adalimumab pasa a la leche materna.

Si usted está dando el pecho a su hijo, debe interrumpir la lactancia mientras esté en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

Conducción y uso de máquinas

Trudexa no debería afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Trudexa

Este medicamento contiene menos de 1 milimol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, se considera esencialmente libre de sodio.

3. COMO USAR TRUDEXA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Trudexa de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trudexa se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). La dosis normal en adultos con artritis reumatoide, con artritis psoriásica y con espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única. El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 2. En los casos en los que se requiera una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis de 160 mg en la semana 0 (4 inyecciones en un día o 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), 80 mg (2 inyecciones) en la semana 2, y a partir de entonces 40 mg (1 inyección) en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales. Debe continuar inyectándose Trudexa durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.

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

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

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Trudexa:

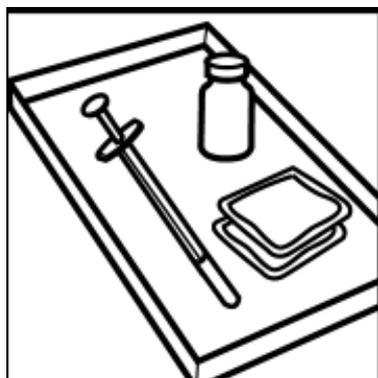
Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Trudexa. Léalas con atención y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero/a le enseñará como ponerse la inyección usted mismo. No intente ponerse la inyección antes de tener la seguridad de haber entendido cómo la debe preparar y administrar. Tras un entrenamiento apropiado, puede inyectarse usted mismo u otra persona, por ejemplo un familiar o un amigo.

No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

1) Preparación

- Lávese las manos meticulosamente.

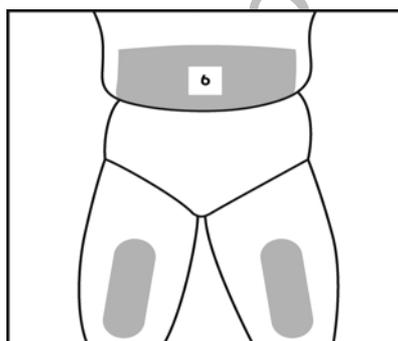
- Coloque sobre una superficie limpia los siguientes elementos
 - Un vial de Trudexa para inyección
 - Una jeringa con aguja fija
 - Dos toallitas impregnadas en alcohol



- Compruebe la fecha de caducidad del vial. Nunca use este medicamento después del mes y año indicados.

2) Elección y preparación de la zona de inyección

Elija una zona en su muslo o en su abdomen



- Cada nueva inyección debe ponerse al menos a 3 cm de la zona de la última inyección.
 - Nunca se pinche en una zona donde la piel esté enrojecida, contusionada o endurecida. Esto podría significar que existe una infección.
 - Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol que se adjunta, siguiendo un movimiento circular.
 - No vuelva a tocar esta zona hasta después de la inyección.

3) Inyección de Trudexa

Preparación de la dosis de Trudexa para la inyección

- NO agitar el vial.
- Retirar la tapa de plástico del vial de Trudexa. NO retirar el tapón gris ni la cápsula de aluminio de la boca del vial.
- Utilizar una toallita impregnada en alcohol nueva para limpiar el tapón gris del vial. Tras limpiarlo, no toque el tapón con las manos.
- Retire el capuchón de la aguja de la jeringa, teniendo cuidado de no tocar la aguja ni dejar que ésta toque ninguna superficie.
- Cerciórese de que el émbolo está totalmente insertado en el interior de la jeringa. Con el vial boca arriba sobre una superficie plana, como una mesa, inserte la aguja recta a través del anillo central del tapón gris. Si introduce la aguja está correctamente, notará una ligera resistencia y un

“pop” cuando la aguja atraviese el centro del tapón. Compruebe que la punta de la aguja ha atravesado el tapón. Si no introduce la aguja correctamente en el centro del tapón, notará una fuerte resistencia para atravesar el tapón y no notará el “pop.” La aguja entonces puede haber entrado en ángulo y curvarse, partirse o impedir la extracción adecuada del contenido del vial. Si esto sucede no utilice la jeringa ni el vial.

- Una vez que ha introducido la aguja en el vial, ponga el vial boca abajo a la altura de sus ojos. Compruebe que la aguja está por debajo de la superficie del líquido. Tire lentamente del émbolo para llevar el líquido al interior de la jeringa.
- Con la aguja introducida en el vial, compruebe que no hay burbujas de aire en la jeringa. Golpee suavemente la jeringa para que las burbujas suban hasta el extremo de la jeringa cerca de la aguja. Presione lentamente el émbolo para expulsar las burbujas fuera de la jeringa y dentro del vial. Cuando haga esto, si accidentalmente introduce parte de la solución en el vial, empuje lentamente el émbolo hacia afuera para que el contenido del vial pase de nuevo por completo a la jeringa.
- Retire la aguja completamente fuera del vial. De nuevo, **NO** toque la aguja ni deje que ésta toque ninguna superficie.

Inyección de Trudexa

- Con una mano, pellizque suavemente la zona de piel limpia y sujétela con firmeza.
- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel y el bisel de la aguja hacia arriba.



- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
- Suelte la zona de piel que sujetaba con la primera mano.
- Empuje el émbolo para inyectar la solución – puede llevarle de 2 a 5 segundos vaciar la jeringa.
- Cuando la jeringa esté vacía, retire la aguja de la piel, teniendo cuidado de conservar el mismo ángulo que cuando se introdujo.
- Usando su pulgar o un poco de algodón, presione sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Puede que sangre un poco. No frote el lugar de inyección. Use una tirita si quiere.

4) Eliminación de los materiales

- La jeringa de Trudexa no se debe reutilizar **NUNCA**. No vuelva a poner **NUNCA** el capuchón a la aguja.
- Después de la inyección de Trudexa, tirar inmediatamente la jeringa usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero/a o farmacéutico.
- Mantener este contenedor fuera del alcance y de la vista de los niños.

Si usa más Trudexa del que debiera:

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

Si olvidó usar Trudexa:

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Trudexa tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

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, Trudexa puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 5 meses después del último tratamiento.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos:

- Erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica
- Hinchazón de la cara, manos, pies
- Dificultad para respirar, tragar
- Falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies
- Signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez

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

- Signos de infección tales como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar
- Sensación de debilidad o cansancio
- Tos
- Hormigueo
- Entumecimiento
- Visión doble
- Debilidad en brazos o piernas.

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

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor).

Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

- infecciones del tracto respiratorio inferior (como bronquitis, neumonía),
- infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis);
- infección del tracto urinario, ampollas, herpes;
- mareos, incluyendo vértigo, dolor de cabeza;
- inflamación del ojo;
- tos, dolor de garganta;
- náusea, diarrea, dolor abdominal, úlceras en la boca;
- aumento de las enzimas hepáticas;
- erupción, picor, caída del pelo;
- fatiga, síntomas de gripe;
- fiebre;

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

- infecciones graves (tales como sepsis [infección grave en la sangre]), infección en las articulaciones, infecciones por hongos;

- verrugas en la piel;
- anemia, recuento bajo de glóbulos blancos;
- reacciones alérgicas;
- aumento de los valores de lípidos (grasas en análisis de sangre), trastornos del apetito.
- ansiedad, depresión, somnolencia y dificultad para dormir;
- trastornos del sistema nervioso (tales como esclerosis múltiple e inflamación del nervio óptico), alteración del gusto, dificultades en la visión;
- molestias en los oídos;
- sensación de pulso rápido, tensión alta;
- asma, respiración entrecortada;
- problemas digestivos (tales como vómito, indigestión, estreñimiento), sangrado del recto, trastornos en la piel (tales como psoriasis, eccema o infecciones) erupciones con picor, retraso en cicatrización de heridas;
- debilidad muscular;
- alteraciones urinarias (tales como sangre en la orina, aumento de la frecuencia de orinar);
- aumento del sangrado menstrual;
- síntomas gripales, dolor de pecho, hinchazón de los pies;

Raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- glaucoma;
- cáncer de piel;
- alteraciones del tiroides;
- proteínas en la orina;

Otros efectos adversos observados en pacientes que tratados con Trudexa: tuberculosis y otras infecciones oportunistas (infecciones que aparecen cuando disminuye las defensas); enfermedades pulmonares.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRUDEXA

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

No utilice el vial de Trudexa después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blister/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). Conservar el vial en el embalaje exterior. No congelar.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Trudexa 40 mg solución inyectable en viales se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

¿Qué contiene Trudexa?

El principio activo es adalimumab.

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

Aspecto del producto y contenido del envase

El vial de Trudexa es un vial de vidrio que contiene una solución de adalimumab. Cada envase contiene un vial con una jeringa estéril vacía y dos toallitas empapadas en alcohol.

Trudexa también se encuentra disponible en jeringa precargada o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización:

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road

Tel: + 371 7605580

Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Este prospecto fue aprobado en {MM/AAAA}

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada Adalimumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le dará una Tarjeta de Alerta para el Paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Trudexa. Conserve esta Tarjeta de Alerta para el Paciente junto con el prospecto.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Trudexa y para qué se utiliza
2. Antes de usar Trudexa
3. Cómo usar Trudexa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trudexa
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRUDEXA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Trudexa está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica y de la espondilitis anquilosante. Es un medicamento que disminuye el proceso de inflamación asociado a estas enfermedades. Su principio activo, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano producido mediante cultivos celulares. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a otras proteínas de forma selectiva. Adalimumab se une a una proteína específica (factor de necrosis tumoral o TNF α), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que la respuesta a estos medicamentos no sea suficiente, se le administrará Trudexa para tratar su artritis reumatoide.

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

Trudexa ha demostrado reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y que mejora el rendimiento físico.

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

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria que afecta a la columna vertebral. Si tiene espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos, si no responde suficientemente a esos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

2. ANTES DE USAR TRUDEXA

No use Trudexa:

- Si es alérgico (hipersensible) a adalimumab o a cualquiera de los demás componentes de Trudexa.
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”).

Tenga especial cuidado con Trudexa:

- Si notase una reacción alérgica como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Trudexa y póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes con alergia al látex. Se debe informar a los pacientes que tienen una hipersensibilidad conocida al látex, para que eviten tocar la cubierta interior.
- 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 Trudexa. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Trudexa podría contraer infecciones con más facilidad, incluyendo infecciones graves, tuberculosis, infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, 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.
- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Trudexa. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas debe anotarse en su Tarjeta de Alerta 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. 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.
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Trudexa puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si esta tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.
- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está tomando Trudexa
- Si padece esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe ser tratado con Trudexa.
- Algunas vacunas no deben administrarse si se está en tratamiento con Trudexa. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna.
- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Trudexa, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece de problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.
- Se han dado casos muy raros de ciertos tipos de cáncer en pacientes que estaban recibiendo tratados con Trudexa u otros agentes que bloquean el TNF. 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, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Trudexa, puede aumentar el riesgo. Además se han observado casos muy raros de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan Trudexa.
- 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. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Uso de otros medicamentos

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

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No debe utilizar Trudexa junto con medicamentos cuyo principio activo sea anakinra. Si tiene alguna duda, consulte a su médico

Uso de Trudexa con los alimentos y bebidas

Como Trudexa se administra por vía subcutánea, la comida y la bebida no deberían afectar a Trudexa.

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de adalimumab en mujeres embarazadas y por lo tanto no se recomienda el uso de Trudexa durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que eviten quedarse embarazadas así como que utilicen un método anticonceptivo adecuado mientras estén en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

No se sabe si adalimumab pasa a la leche materna.

Si usted está dando el pecho a su hijo, debe interrumpir la lactancia mientras esté en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

Conducción y uso de máquinas

Trudexa no debería afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Trudexa

Este medicamento contiene menos de 1 milimol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, se considera esencialmente libre de sodio.

3. CÓMO USAR TRUDEXA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Trudexa indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trudexa se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). La dosis normal en adultos con artritis reumatoide, con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única. El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 2. En los casos en los que se requiera una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis de 160 mg en la semana 0 (4 inyecciones en un día o 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), 80 mg (2 inyecciones) en la semana 2, y a partir de entonces 40 mg (1 inyección) en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales. Debe continuar inyectándose Trudexa durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.

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

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

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Trudexa:

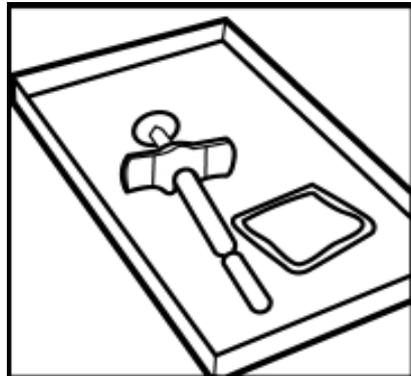
Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Trudexa. Léalas con atención y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero/a le enseñará como ponerse la inyección usted mismo. No intente ponerse la inyección antes de tener la seguridad de haber entendido cómo la debe preparar y administrar. Tras un entrenamiento apropiado, la puede inyectarse usted mismo u otra persona, por ejemplo un familiar o un amigo.

No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

1) Preparación

- Lávese las manos meticulosamente.

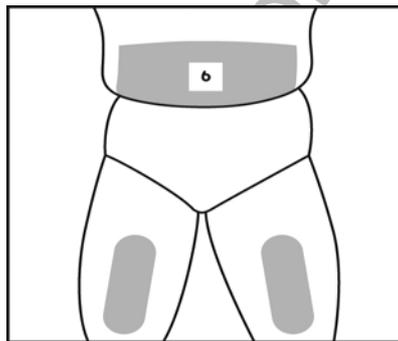
- Coloque sobre una superficie limpia los siguientes elementos:
 - Una jeringa precargada de Trudexa para inyección.
 - Una toallita impregnada en alcohol



- Compruebe la fecha de caducidad de la jeringa. Nunca use este medicamento después del mes y año indicado.

2) Elección y preparación de la zona de inyección

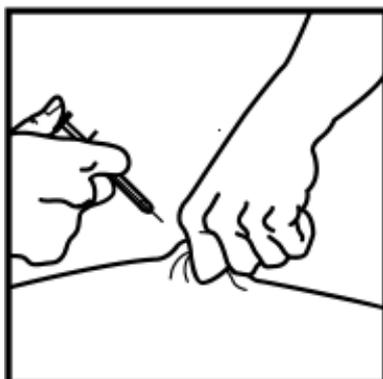
- Elija una zona en su muslo o en su abdomen



- Cada nueva inyección debe ponerse al menos a 3 cm de la zona de la última inyección.
 - Nunca se pinche en una zona donde la piel esté enrojecida, contusionada o endurecida. Esto podría significar que existe una infección.
 - Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol que se adjunta, siguiendo un movimiento circular.
 - No vuelva a tocar esta zona hasta después de la inyección.

3) Inyección de Trudexa

- **NO** agite la jeringa
- Retire el capuchón de la aguja teniendo mucho cuidado de no tocar la aguja ni dejar que ésta toque ninguna superficie.
- Con una mano, pellizque suavemente la zona de piel limpia y sujétela con firmeza.



- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel y el bisel de la aguja hacia arriba.
- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
- Suelte la zona de piel que sujetaba con la primera mano.
- Empuje el émbolo para inyectar la solución – puede llevarle de 2 a 5 segundos vaciar la jeringa.
- Cuando la jeringa esté vacía, retire la aguja de la piel, teniendo cuidado de conservar el mismo ángulo que cuando se introdujo.
- Usando su pulgar o un poco de algodón, presione sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Puede que sangre un poco. No frote el lugar de inyección. Use una tirita si quiere.

4) Eliminación de los materiales

- La jeringa de Trudexa no se debe reutilizar **NUNCA**. No vuelva a poner **NUNCA** el capuchón a la aguja.
- Después de la inyección de Trudexa, tirar inmediatamente la jeringa usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero/a o farmacéutico.
- Mantener este contenedor fuera del alcance y de la vista de los niños.

Si usa más Trudexa del que debiera:

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

Si olvidó usar Trudexa:

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Trudexa tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

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, Trudexa puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 5 meses después del último tratamiento.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos:

- Erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica
- Hinchazón de la cara, manos, pies

- Dificultad para respirar, tragar
- Falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies
- Signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez

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

- Signos de infección tales como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar
- Sensación de debilidad o cansancio
- Tos
- Hormigueo
- Entumecimiento
- Visión doble
- Debilidad en brazos o piernas.

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

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);

Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

- infecciones del tracto respiratorio inferior (como bronquitis, neumonía);
- infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis);
- infección del tracto urinario, ampollas, herpes;
- mareos, incluyendo vértigo, dolor de cabeza;
- inflamación del ojo;
- tos, dolor de garganta;
- náusea, diarrea, dolor abdominal, úlceras en la boca;
- aumento de las enzimas hepáticas;
- erupción, picor, caída del pelo;
- fatiga;
- fiebre;

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

- infecciones graves (tales como sepsis [infección grave en la sangre]), infección en las articulaciones, , infecciones por hongos;
- verrugas en la piel;
- anemia, recuento bajo de glóbulos blancos;
- reacciones alérgicas;
- aumento de los valores de lípidos (grasas en análisis de sangre), trastornos del apetito.
- ansiedad, depresión, somnolencia y dificultad para dormir;
- trastornos del sistema nervioso (tales como esclerosis múltiple e inflamación del nervio óptico), alteración del gusto, dificultades en la visión;
- molestias en los oídos;
- sensación de pulso rápido, tensión alta;
- asma, respiración entrecortada;
- problemas digestivos (tales como vómito, indigestión, estreñimiento), sangrado del recto;
- trastornos en la piel (tales como psoriasis, eccema o infecciones), erupciones con picor, retraso en cicatrización de heridas;
- debilidad muscular;
- alteraciones urinarias (tales como sangre en la orina, aumento de la frecuencia de orinar);
- aumento del sangrado menstrual;
- síntomas gripales, dolor de pecho, hinchazón de los pies;

Raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- glaucoma;
- cáncer de piel;
- alteraciones del tiroides;
- proteínas en la orina;

Otros efectos adversos observados en pacientes que tratados con Trudexa: tuberculosis y otras infecciones oportunistas (infecciones que aparecen cuando disminuye las defensas); enfermedades pulmonares

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRUDEXA

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

No utilice la jeringa precargada de Trudexa después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blister/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). Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior. No congelar.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

¿Qué contiene Trudexa?

El principio activo es adalimumab.

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

Aspecto del producto y contenido del envase

La jeringa precargada de Trudexa es una jeringa de vidrio que contiene una solución de adalimumab. Cada envase contiene 1, 2, 4 ó 6 jeringas precargadas para el uso de 1 paciente y 1, 2, 4 ó 6 toallitas empapadas en alcohol, respectivamente. Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones.

Trudexa también está disponible en vial o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización:

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

Responsable de la fabricación:

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.

Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edificio D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Este prospecto fue aprobado en {MM/AAAA}

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja. Adalimumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le dará una Tarjeta de Alerta para el Paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Trudexa. Conserve esta Tarjeta de Alerta para el Paciente junto con el prospecto.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Trudexa y para qué se utiliza
2. Antes de usar Trudexa
3. Cómo usar Trudexa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trudexa
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRUDEXA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Trudexa está indicado en para el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica y de la espondilitis anquilosante. Es un medicamento que disminuye el proceso de inflamación asociado a estas enfermedades. Su principio activo, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal totalmente humano producido mediante cultivos celulares. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a otras proteínas de forma selectiva. Adalimumab se une a una proteína específica (factor de necrosis tumoral o TNF α), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que la respuesta a estos medicamentos no sea suficiente, se le administrará Trudexa para tratar su artritis reumatoide.

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

Trudexa ha demostrado reducir el daño de los huesos y cartílagos de las articulaciones producido por la enfermedad y que mejora el rendimiento físico.

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

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria afecta a la columna vertebral. Si tiene espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos y si no responde suficientemente a esos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

2. ANTES DE USAR TRUDEXA

No use Trudexa:

- Si es alérgico (hipersensible) a adalimumab o a cualquiera de los demás componentes de Trudexa.
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”).

Tenga especial cuidado con Trudexa:

- Si notase una reacción alérgica como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Trudexa y póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes con alergia al látex. Se debe informar a los pacientes, que tienen una hipersensibilidad conocida al látex, para que eviten tocar la cubierta interior.
- 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 Trudexa. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Trudexa podría contraer infecciones con más facilidad, incluyendo infecciones graves, tuberculosis, infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, 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.
- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Trudexa. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas debe anotarse en su Tarjeta de Alerta 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. 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.
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Trudexa puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si esta tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.
- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está tomando Trudexa
- Si padece esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe ser tratado con Trudexa.
- Algunas vacunas no deben administrarse si se está en tratamiento con Trudexa. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna.
- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Trudexa, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece de problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con el médico inmediatamente.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.
- Se han dado casos muy raros de ciertos tipos de cáncer en pacientes tratados con Trudexa u otros agentes que bloquean el TNF. 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, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Trudexa, puede aumentar el riesgo. Además se han observado casos muy raros de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan Trudexa.
- 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. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Uso de otros medicamentos

Trudexa se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxiclороquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro), esteroides o medicamentos para el dolor, incluidos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

No debe utilizar Trudexa junto con medicamentos cuyo principio activo sea anakinra. Si tiene alguna duda, consulte a su médico

Uso de Trudexa con los alimentos y bebidas

Como Trudexa se administra por vía subcutánea, la comida y la bebida no deberían afectar a Trudexa.

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de adalimumab en mujeres embarazadas y por lo tanto no se recomienda el uso de Trudexa durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que eviten quedarse embarazadas así como que utilicen un método anticonceptivo adecuado mientras estén en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

No se sabe si adalimumab pasa a la leche materna.

Si usted está dando el pecho a su hijo, debería interrumpir la lactancia mientras esté en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

Conducción y uso de máquinas

Trudexa no debería afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Trudexa

Este medicamento contiene menos de 1 milimol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente libre de sodio.

3. CÓMO USAR TRUDEXA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Trudexa indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trudexa se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). La dosis normal para adultos con artritis reumatoide, con artritis psoriásica y con espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única. El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 2. En los casos en los que se requiera una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis de 160 mg en la semana 0 (4 inyecciones en un día o 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), 80 mg (2 inyecciones) en la semana 2, y a partir de entonces 40 mg (1 inyección) en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales. Debe continuar inyectándose Trudexa durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.

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

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

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Trudexa:

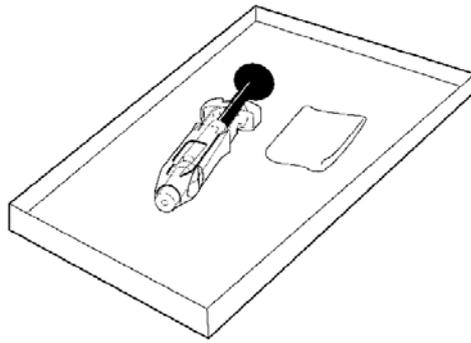
Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Trudexa. Léalas con atención y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero/a le enseñará como ponerse la inyección usted mismo. No intente ponerse la inyección antes de tener la seguridad de haber entendido cómo la debe preparar y administrar. Tras un entrenamiento apropiado, puede inyectarse usted mismo u otra persona, por ejemplo un familiar o un amigo.

No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

1) Preparación

- Lávese las manos meticulosamente.

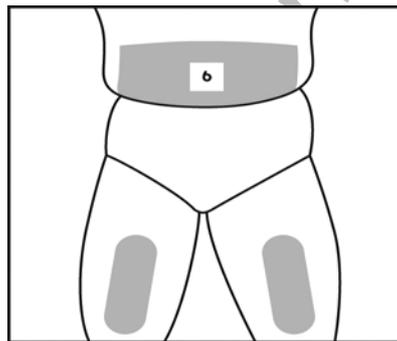
- Coloque sobre una superficie limpia los siguientes elementos:



- Una jeringa precargada de Trudexa para inyección.
 - Una toallita impregnada en alcohol
- Compruebe la fecha de caducidad de la jeringa. Nunca use este medicamento después del mes y año indicados.

2) Elección y preparación de la zona de inyección

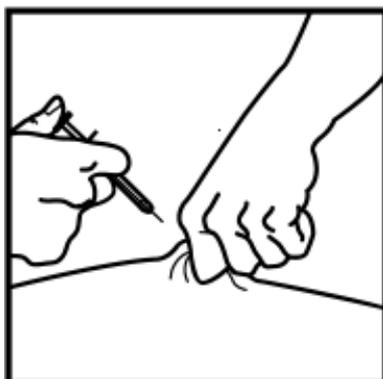
- Elija una zona en su muslo o en su abdomen



- Cada nueva inyección debe ponerse al menos a 3 cm de la zona de la última inyección.
 - Nunca se pinche en una zona donde la piel esté enrojecida, contusionada o endurecida. Esto podría significar que existe una infección.
 - Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol que se adjunta, siguiendo un movimiento circular.
 - No vuelva a tocar esta zona hasta después de la inyección.

3) Inyección de Trudexa

- Retire el capuchón de la aguja teniendo mucho cuidado de no tocar la aguja ni dejar que ésta toque ninguna superficie.
- Con una mano, pellizque suavemente la zona de piel limpia y sujétela con firmeza.



- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel y el bisel de la aguja hacia arriba.
- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
- Suelte la zona de piel que sujetaba con la primera mano.
- Empuje el émbolo para inyectar la solución – puede llevarle de 2 a 5 segundos vaciar la jeringa.
- Cuando la jeringa esté vacía, retire la aguja de la piel, teniendo cuidado de conservar el mismo ángulo que cuando se introdujo.
- Usando su pulgar o un poco de algodón, presione sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Puede que sangre un poco. No frote el lugar de inyección. Use una tirita si quiere.

4) Eliminación de los materiales

- La jeringa de Trudexa no se debe reutilizar **NUNCA**. No vuelva a poner **NUNCA** el capuchón a la aguja.
- Después de la inyección de Trudexa, tirar inmediatamente la jeringa usada en un contenedor especial tal y como le explicó su médico, enfermero/a o farmacéutico.
- Mantener este contenedor fuera del alcance y de la vista de los niños.

Si usa más Trudexa del que debiera:

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

Si olvidó usar Trudexa:

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Trudexa tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

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, Trudexa puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 5 meses después del último tratamiento.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos:

- Erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica
- Hinchazón de la cara, manos, pies
- Dificultad para respirar, tragar

- Falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies
- Signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez

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

- Signos de infección tales como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar
- Sensación de debilidad o cansancio
- Tos
- Hormigueo
- Entumecimiento
- Visión doble
- Debilidad en brazos o piernas.

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

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor).

Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

- infecciones del tracto respiratorio inferior (como bronquitis, neumonía);
- infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis);
- infección del tracto urinario, ampollas, herpes;
- mareos, incluyendo vértigo, dolor de cabeza;
- inflamación del ojo;
- tos, dolor de garganta;
- náusea, diarrea, dolor abdominal, úlceras en la boca;
- aumento de las enzimas hepáticas;
- erupción, picor, caída del pelo;
- fatiga;
- fiebre;

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

- infecciones graves (tales como sepsis [infección grave en sangre]), infección en las articulaciones, infecciones por hongos;
- verrugas en la piel;
- anemia, recuento bajo de glóbulos blancos;
- reacciones alérgicas;
- aumento de los valores de lípidos (grasas en análisis de sangre), trastornos del apetito.
- ansiedad, depresión, somnolencia y dificultad para dormir;
- trastornos del sistema nervioso (tales como esclerosis múltiple e inflamación del nervio óptico), alteración del gusto, dificultades en la visión;
- molestias en los oídos;
- sensación de pulso rápido, tensión alta;
- asma, respiración entrecortada;
- problemas digestivos (tales como vómito, indigestión, estreñimiento), sangrado del recto;
- trastornos en la piel (tales como psoriasis, eccema o infecciones) erupciones con picor, retraso en cicatrización de heridas;
- debilidad muscular;
- alteraciones urinarias (tales como sangre en la orina, aumento de la frecuencia de orinar);
- aumento del sangrado menstrual;
- síntomas gripales, dolor de pecho, hinchazón de los pies;

Raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- glaucoma;
- cáncer de piel;
- alteraciones del tiroides;
- proteínas en la orina;

Otros efectos adversos observados en pacientes que tratados con Trudexa: tuberculosis y otras infecciones oportunistas (infecciones que aparecen cuando disminuye las defensas); enfermedades pulmonares.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRUDEXA

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

No utilice la jeringa precargada con protector de aguja de Trudexa después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blister/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). Conservar la jeringa precargada dentro del envase exterior. No congelar.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Trudexa 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

¿Qué contiene Trudexa?

El principio activo es adalimumab.

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

Aspecto del producto y contenido del envase

La jeringa precargada de Trudexa es una jeringa de vidrio con protector de aguja que contiene una solución de adalimumab. Cada envase contiene 1 jeringa precargadas con protector de aguja, para la administración en hospital o por un profesional sanitario, con 1 toallita empapada en alcohol.

Trudexa también está disponible en vial o en pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización:

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

Responsable de la fabricación:

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.

Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edificio D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Este prospecto fue aprobado en {MM/AAAA}

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada Adalimumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le dará una Tarjeta de Alerta para el Paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Trudexa. Conserve esta Tarjeta de Alerta para el Paciente junto con el prospecto.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Trudexa y para qué se utiliza
2. Antes de usar Trudexa
3. Cómo usar Trudexa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trudexa
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRUDEXA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Trudexa está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica y de la espondilitis anquilosante. Es un medicamento que disminuye el proceso de inflamación asociado a estas enfermedades. Su principio activo, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano producido mediante cultivos celulares. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen a otras proteínas de forma selectiva. Adalimumab se une a una proteína específica (factor de necrosis tumoral o TNF α), cuyos niveles aumentan en las enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si usted padece artritis reumatoide activa moderado a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que la respuesta a estos medicamentos no sea suficiente, se le administrará Trudexa para tratar su artritis reumatoide.

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

Trudexa ha demostrado reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y que mejora el rendimiento físico.

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

Artritis psoriásica

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

Espondilitis anquilosante.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria que afecta a la columna vertebral. Si tiene espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos y si no responde suficientemente a esos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Trudexa para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

2. ANTES DE USAR TRUDEXA

No use Trudexa:

- Si es alérgico (hipersensible) a adalimumab o a cualquiera de los demás componentes de Trudexa.
- Si padece una infección grave, incluida tuberculosis activa (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Tenga especial cuidado con Trudexa”).

Tenga especial cuidado con Trudexa:

- Si notase una reacción alérgica como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Trudexa y póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes con alergia al látex. Se debe informar a los pacientes que tienen una hipersensibilidad conocida al látex, para que eviten tocar la cubierta interior.
- Si padece cualquier infección, incluidas las crónicas o las localizadas (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Trudexa. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Trudexa podría contraer infecciones con más facilidad, incluidas infecciones graves, tuberculosis, infecciones oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.
- Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Trudexa, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Trudexa. Esto incluirá la elaboración de un historial médico minucioso, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina. La realización de estas pruebas debe anotarse en su Tarjeta de Alerta 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. 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.
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Trudexa puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si esta tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.
- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está usando Trudexa
- Si padece esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe ser tratado con Trudexa.
- Algunas vacunas no deben administrarse si se está en tratamiento con Trudexa. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna.
- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Trudexa, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece de problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe ser tratado con Trudexa.
- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte en seguida a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.
- Se han dado casos muy raros de ciertos tipos de cáncer en pacientes tratados con Trudexa u otros agentes que bloquean el TNF. Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma, un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Si está en tratamiento con Trudexa, puede aumentar el riesgo. Además se han observado casos muy raros de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan Trudexa.
- 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. Si tiene EPOC, o fumamucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Uso de otros medicamentos

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

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

No debe utilizar Trudexa junto con medicamentos cuyo principio activo sea anakinra. Si tiene alguna duda, consulte a su médico

Uso de Trudexa con los alimentos y bebidas

Como Trudexa se administra por vía subcutánea, la comida y la bebida no deberían afectar a Trudexa.

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de adalimumab en mujeres embarazadas y por lo tanto no se recomienda el uso de Trudexa durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que eviten quedarse embarazadas así como que utilicen un método anticonceptivo adecuado mientras estén en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

No se sabe si adalimumab pasa a la leche materna.

Si usted está dando el pecho a su hijo, debe interrumpir la lactancia mientras esté en tratamiento con Trudexa y durante al menos 5 meses después de la última administración de Trudexa.

Conducción y uso de máquinas

Trudexa no debería afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Trudexa

Este medicamento contiene menos de 1 milimol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, se considera esencialmente libre de sodio.

3. CÓMO USAR TRUDEXA PLUMA PRECARGADA

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por Trudexa de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trudexa se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). La dosis normal en adultos con artritis reumatoide, con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única. El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 2. En los casos en los que se requiera una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis de 160 mg en la semana 0 (4 inyecciones en un día o 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), 80 mg (2 inyecciones) en la semana 2, y a partir de entonces 40 mg (1 inyección) en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales. Debe continuar inyectándose Trudexa durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.

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

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

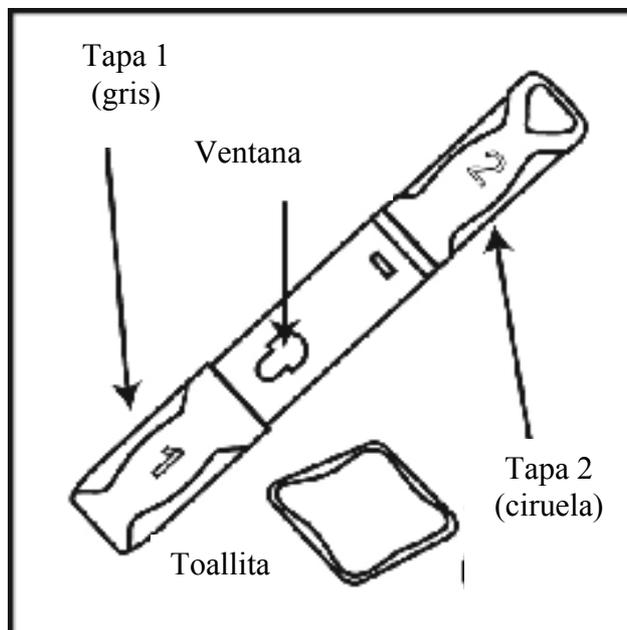
Inyéctese Trudexa usted mismo:

Las siguientes instrucciones explican cómo ponerse una inyección de Trudexa usted mismo utilizando la pluma precargada. Lea con atención y siga las instrucciones paso por paso. Su médico o su enfermero/a le enseñará como ponerse la inyección usted mismo. No intente ponerse la inyección antes de tener la seguridad de haber entendido cómo la debe preparar y administrar. Después de un periodo adecuado de entrenamiento, puede autoinyectarse u otra persona le puede administrar la inyección, por ejemplo un familiar o un amigo.

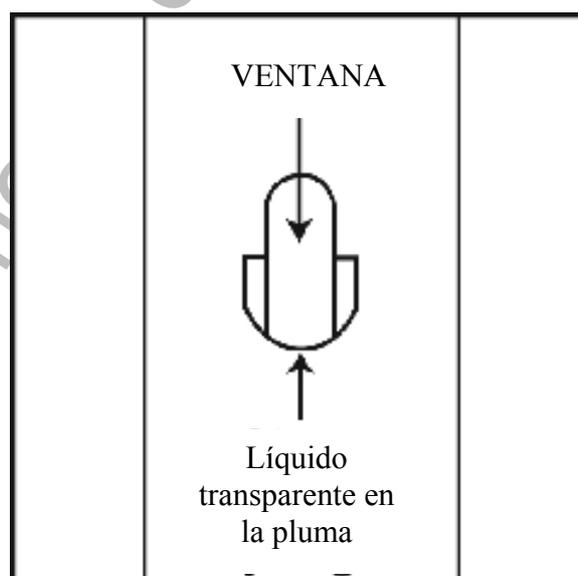
¿Qué debería hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Trudexa?

1. Lávese las manos meticulosamente.

2. Saque de la nevera una bandeja que contiene una pluma precargada de Trudexa.
3. No agite o vuelque la pluma precargada.
4. Coloque sobre una superficie limpia los siguientes elementos:
 - Una pluma precargada de Trudexa
 - Una toallita impregnada en alcohol

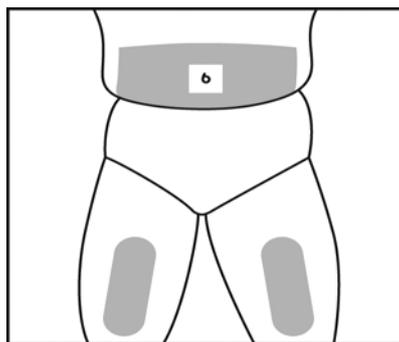


- Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma precargada (Cad.:). No use este medicamento después del mes y año indicados.
- Sujete la pluma precargada con la tapa gris (Tapa 1: que tiene escrito el número 1) mirando hacia arriba con una mano. Compruebe el aspecto de la solución de Trudexa a través de las ventanas en ambas caras de la pluma precargada. Debe ser clara e incolora. Si es opaca o blanquecina o presenta grumos o partículas en suspensión no la utilice. No utilice plumas precargadas que estén congeladas o que hayan sido expuestas directamente a la luz.



¿Dónde puedo pincharme?

1. Elija una zona en la parte superior de su muslo o en su estómago (excepto la zona que rodea al ombligo).



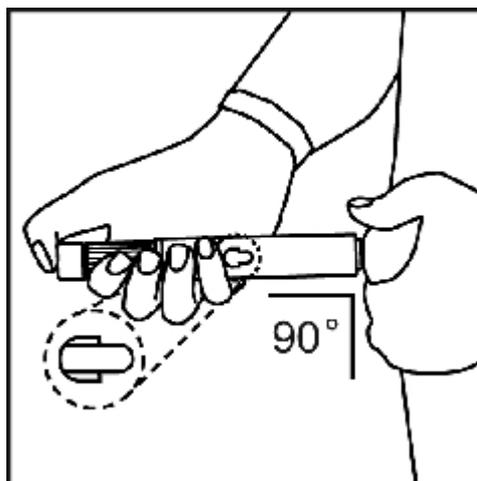
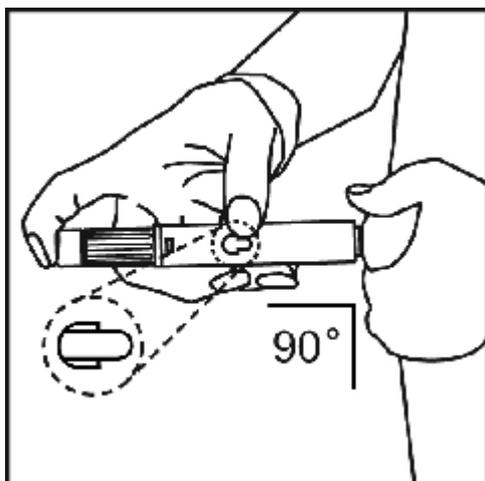
2. Cambie el lugar de la inyección cada vez, de forma que no llegue a estar dolorida la zona. Cada nueva inyección debe ponerse al menos a 3 cm de la zona de la última inyección.
3. Nunca se pinche en una zona donde la piel esté enrojecida, contusionada o endurecida. Esto podría significar que existe una infección.

¿Como pincharme?

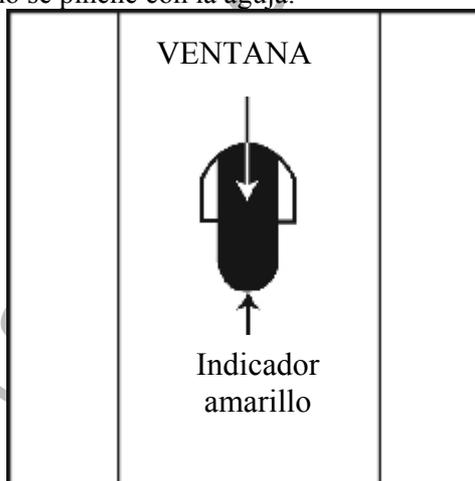
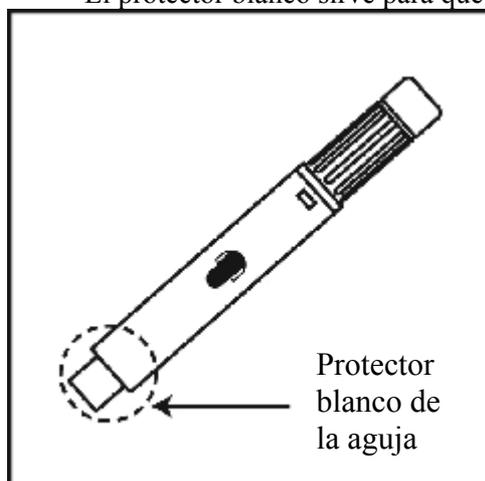
1. Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol que se adjunta, siguiendo un movimiento circular. No vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
2. Sujete la pluma precargada con una mano con la tapa gris hacia abajo (tapa 1). Con la otra mano, presione la tapa gris (tapa 1) tirando hacia fuera y quítela. Compruebe que la pequeña cubierta gris de la aguja se ha quitado junto con la tapa. No se debe ver el protector blanco de la aguja. No intente tocar la aguja interna de la pluma. **NO VUELVA A TAPAR** ya que puede dañar la aguja interna.
3. Saque la tapa de seguridad de color ciruela (tapa que tiene escrito el número 2) hacia fuera para exponer el botón de activación de color ciruela en la parte superior. La pluma precargada está ahora lista para usar. No presionar el botón de activación color ciruela hasta que esté correctamente colocado ya que esto dará como resultado la descarga de la medicación. **NO VUELVA A TAPAR ya que esto podría hacer que se descargara la pluma.**

Inyección

1. Con su mano libre, pellizque suavemente una zona considerable de piel limpia en el lugar de la inyección y sujétela con firmeza (vea debajo).
2. Coloque el final blanco de la pluma precargada en ángulo recto (90°) con respecto a la piel, de forma que pueda ver la ventana.
3. Sujete el émbolo de la pluma precargada, presione ligeramente hacia abajo en el lugar de inyección (sujételo en el lugar sin moverlo).
4. Con su dedo índice o pulgar, presione en la parte superior del botón de activación de color ciruela, cuando esté preparado para comenzar la inyección (vea abajo). Oirá un “click” cuando salga la aguja, y sentirá un pequeño pinchazo a medida que avance la aguja.
5. Mantenga presionado y continúe sujetando la pluma precargada con firmeza en el sitio durante aproximadamente **10 segundos para asegurar una inyección completa**. No retire la pluma precargada mientras dure la inyección.



6. Verá un indicador amarillo moverse en la ventana durante la inyección. La inyección termina cuando el indicador amarillo de deja de moverse.
7. Saque la pluma precargada en línea recta del lugar de inyección. El protector de la aguja blanca se moverá hacia abajo sobre la aguja y bloqueará la punta de la aguja. No intente tocar la aguja. El protector blanco sirve para que usted no se pinche con la aguja.



8. Puede que vea una gota de sangre en el lugar de la inyección. Presione con un algodón o un trozo de gasa sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. No frote el lugar de inyección. Use una tirita si lo desea.

Eliminación de los materiales

- No ponga ninguna de las tapas otra vez en la pluma precargada.
- Coloque inmediatamente la pluma precargada en un contenedor especial tal y como le indicó su médico, enfermera o farmacéutico.
- Mantener este contenedor fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Nunca tire la pluma precargada usada al cubo de la basura de su casa.
- Use la pluma precargada sólo una vez.

Si usa más Trudexa del que debiera:

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

Si olvidó usar Trudexa:

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Trudexa tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

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, Trudexa puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 5 meses después del último tratamiento.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos:

- Erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica
- Hinchazón de la cara, manos, pies
- Dificultad para respirar, tragar
- Falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado o hinchazón de pies
- Signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez

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

- Signos de infección tales como fiebre, malestar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar
- Sensación de debilidad o cansancio
- Tos
- Hormigueo
- Entumecimiento
- Visión doble
- Debilidad en brazos o piernas.

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

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- reacciones en el lugar de inyección (incluido dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor).

Frecuentes (es probable que afecten al menos a 1 de cada 100 pacientes):

- infecciones del tracto respiratorio inferior (como bronquitis, neumonía),
- infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis);
- infección del tracto urinario, ampollas, herpes;
- mareos, incluyendo vértigo, dolor de cabeza;
- inflamación del ojo;
- tos, dolor de garganta;
- náuseas, diarrea, dolor abdominal, úlceras en la boca;
- aumento de las enzimas hepáticas;
- erupción, picor, caída del pelo;
- fatiga;
- fiebre;

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

- infecciones graves (tales como sepsis [infección grave en la sangre]), infección en las articulaciones, infecciones por hongos;

- verrugas en la piel;
- anemia, recuento bajo de glóbulos blancos;
- reacciones alérgicas;
- aumento de los valores de lípidos (grasas en análisis de sangre), trastornos del apetito.
- ansiedad, depresión, somnolencia y dificultad para dormir;
- trastornos del sistema nervioso (tales como esclerosis múltiple e inflamación del nervio óptico), alteración del gusto, dificultades en la visión;
- molestias en los oídos;
- sensación de pulso rápido, tensión alta;
- asma, respiración entrecortada;
- problemas digestivos (tales como vómito, indigestión, estreñimiento), sangrado del recto;
- trastornos en la piel (tales como psoriasis, eccema o infecciones), erupciones con picor, retraso en cicatrización de heridas;
- debilidad muscular;
- alteraciones urinarias (tales como sangre en la orina, aumento de la frecuencia de orinar);
- aumento del sangrado menstrual;
- síntomas gripales, dolor de pecho, hinchazón de pies, pérdida o aumento de peso

Raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes):

- glaucoma;
- cáncer de piel;
- alteraciones del tiroides;
- proteínas en la orina;

Otros efectos adversos observados en pacientes que tratados con Trudexa:

- tuberculosis y otras infecciones oportunistas (infecciones que aparecen cuando disminuye las defensas);
- enfermedades pulmonares

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRUDEXA

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

No utilice la pluma precargada de Trudexa después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blister/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). Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior. No congelar.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Trudexa 40 mg solución inyectable en pluma precargada se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

¿Qué contiene Trudexa?

El principio activo es adalimumab.

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

Aspecto del producto y contenido del envase

La pluma precargada de Trudexa es una pluma bicolor gris/ciruelade un solo uso que contiene una jeringa de cristal con una solución de adalimumab. Tiene dos tapas-una es gris y tiene un 1 impreso y la otra es ciruelay tiene impreso el número 2. Tiene una ventana en cada una de las caras de la pluma a través de la cual puede ver la solución de Trudexa que contiene la jeringa.

Trudexa plumas precargadas está disponible en envases que contienen 1, 2, 4 y 6 plumas precargadas. Cada pluma precargada lleva consigo una toallita empapada en alcohol.

Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones. Trudexa también está disponible en vial o jeringa precargada.

Titular de la autorización de comercialización:

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

Responsable de la fabricación:

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51

DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2

D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL – Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Este prospecto fue aprobado en {MM/AAAA}

Medicamento con autorización anulada