

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hulio 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 19,1 mg de sorbitol (E420).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección)

Solución amarilla amarronada transparente o ligeramente opalescente, de incolora a pálida.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Artritis idiopática juvenil

##### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Hulio puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia ver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

##### *Artritis asociada a entesitis*

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

#### Psoriasis pediátrica en placas

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

#### Enfermedad de Crohn pediátrica

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

#### Uveítis pediátrica

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

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

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

#### Posología

##### *Artritis idiopática juvenil*

##### *Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad*

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

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

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

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

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

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

##### *Artritis asociada a entesitis*

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

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

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

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

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

#### *Psoriasis pediátrica en placas*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

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

**Tabla 4. Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Dosis de inducción</b>	<b>Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2</li> </ul> <p>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2</li> </ul>	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2</li> </ul> <p>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2</li> </ul>	40 mg en semanas alternas

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la dosis:

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

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

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

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

#### *Uveítis pediátrica*

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

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

**Tabla 5. Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con uveítis**

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

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

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

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

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

#### Insuficiencia renal y/o hepática

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

#### Forma de administración

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

Hulio está disponible en otras dosis y formas farmacéuticas.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

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

#### Infecciones

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

El tratamiento con Hulio no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hulio en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver *Otras infecciones oportunistas*).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con adalimumab deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hulio debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan

predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

### *Infecciones graves*

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

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

### *Tuberculosis*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Otras infecciones oportunistas*

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

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

### Reactivación de Hepatitis B

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

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Hulio. 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 Hulio e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

### Efectos neurológicos

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

### Reacciones alérgicas

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

### Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de



inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

### Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

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

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

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

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

displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

### Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (p. 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 (p. ej., fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con adalimumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Hulio.

### Vacunas

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

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

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

### Insuficiencia cardiaca congestiva

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

### Procesos autoinmunes

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

### Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF

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

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de

adalimumab con otros FAMES biológicos (por ejemplo anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección 4.5).

### Cirugía

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

### Obstrucción del intestino delgado

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Población pediátrica

Ver vacunas arriba.

### Excipientes con efecto conocido

#### *Sorbitol*

Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar ni se les debe administrar este medicamento.

#### *Sodio*

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4).

La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil.

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

### Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2 100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1 500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

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

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

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

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer. Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL)).

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

### Población pediátrica

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

### Tabla de reacciones adversas

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

**Tabla 6: Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y

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

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis <sup>1)</sup> , vasculitis
	Raras	Anafilaxia <sup>1)</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
	Frecuentes	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular <sup>1)</sup> , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1)</sup>
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio <sup>1)</sup> , arritmia,

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar <sup>1)</sup> , Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural <sup>1)</sup>
	Raras	Fibrosis pulmonar <sup>1)</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal <sup>1)</sup>
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Poco frecuentes	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B <sup>1)</sup> hepatitis autoinmune <sup>1)</sup>
	No conocida	Fallo hepático <sup>1)</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluyendo rash exfoliativo),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) <sup>1)</sup> , urticaria,



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia <sup>1)</sup> , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculitis cutánea <sup>1)</sup> , reacción liquenoide en la piel <sup>1)</sup>
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis <sup>1)</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus <sup>1)</sup>
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia <sup>1)</sup>
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	No conocida	Aumento de peso <sup>2</sup>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

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

\*\* Incluyendo los estudios de extensión abierta.

<sup>1)</sup> Incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

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

### Uveítis

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones en el lugar de inyección*

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

#### *Infecciones*

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

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

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

#### *Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos*

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

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

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

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1 000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1 000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

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

#### *Autoanticuerpos*

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

#### *Efectos hepatobiliares*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Artritis reumatoide en adultos*

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

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

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

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

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

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

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

### Respuesta ACR

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

**Tabla 7: Respuesta ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Ensayo de artritis reumatoide I <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide II <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide III <sup>a**</sup>	
	Placebo/MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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%

<sup>a</sup> Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas y ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas

<sup>b</sup> 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

\*\* p < 0,01; adalimumab frente a placebo

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

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

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

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

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

**Tabla 8: Respuesta ACR en el ensayo de artritis reumatoide V (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valor de p <sup>a</sup>	Valor de p <sup>b</sup>	Valor de p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>b</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>c</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

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

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

### Respuesta radiográfica

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

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



evaluaron radiográficamente. De estos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el basal en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos.

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

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (IC del 95% <sup>b</sup> )	Valor de <i>p</i>
Índice total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Índice JSN <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Metotrexato

<sup>b</sup> IC del 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.

<sup>c</sup> Basado en el análisis de rango

<sup>d</sup> Estrechamiento del Espacio Articular

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

**Tabla 10: Cambios medios radiográficos en la semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide V**

	MTX n = 257 (IC del 95%)	Adalimumab n = 274 (IC del 95%)	Adalimumab/MTX n = 268 (IC del 95%)	Valor de <i>p</i> <sup>a</sup>	Valor de <i>p</i> <sup>b</sup>	Valor de <i>p</i> <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> El valor de *p* se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>b</sup> El valor de *p* se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>c</sup> El valor de *p* se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato mediante la prueba 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 adalimumab/metotrexato (63,8% y 61,2% respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4% y 33,5% respectivamente,  $p < 0,001$ ) y con la monoterapia con adalimumab (50,7%,  $p < 0,002$  y 44,5%,  $p < 0,001$  respectivamente).

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

### Calidad de vida y rendimiento físico

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

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

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

#### *Psoriasis en placas en adultos*

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

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

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

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

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

En los ensayos de psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la semana 16 (ver tablas 11 y 12).

**Tabla 11: Ensayo psoriasis I (REVEAL), resultados de eficacia a las 16 semanas**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 814 n (%)</b>
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Se calculó el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75 como una tasa ajustada por centro

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab frente a placebo

**Tabla 12: Ensayo psoriasis II (CHAMPION), resultados de eficacia a las 16 semanas**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 108 n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab frente a placebo <sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab frente a metotrexato <sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab frente a placebo <sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab frente a metotrexato			

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

Un total de 233 respondedores PASI 75 en las semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el estudio de psoriasis I, y continuaron con adalimumab en el estudio de extensión abierto. Las tasas de respuesta PASI 75 y PGA “sin lesiones” o “mínimas lesiones” en estos pacientes fue de 74,7% y 59,0%, respectivamente, después de 108 semanas

adicionales de tratamiento abierto (un total de 160 semanas). En un análisis en el cual todos los pacientes que salieron del estudio por efectos adversos o falta de eficacia, o quienes aumentaron la dosis, fueron considerados no respondedores, los índices de respuesta PASI 75 y PGA “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (total de 160 semanas) fue de 69,6% y 55,7%, respectivamente.

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

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

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

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

En el ensayo psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver tabla 13). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA  $\geq$  10% [60% de los pacientes] y BSA  $<$  10% y  $\geq$  5% [40% de los pacientes]).

**Tabla 13: Ensayo psoriasis IV, resultados de eficacia a las semanas 16, 26 y 52**

Variable	Semana 16 Placebo-Control		Semana 26 Placebo-Control		Semana 52 Abierto
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab frente a placebo					

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

#### *Enfermedad de Crohn en adultos*

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

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

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

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la tabla 14.

**Tabla 14: Inducción de remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)**

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la semana 4, el 58% (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4, el 48% habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la tabla 15. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

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

**Tabla 15: Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)**

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

\* p < 0,001 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab frente a placebo

\*\* p < 0,02 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab frente a placebo

<sup>a</sup> De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

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

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

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

### Calidad de vida

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

### Uveítis en adultos

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

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

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

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

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

### Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo del tratamiento en pacientes tratados con adalimumab versus aquellos pacientes que recibieron placebo (ver tabla 16). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo del tratamiento versus placebo (ver figura 1).

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

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

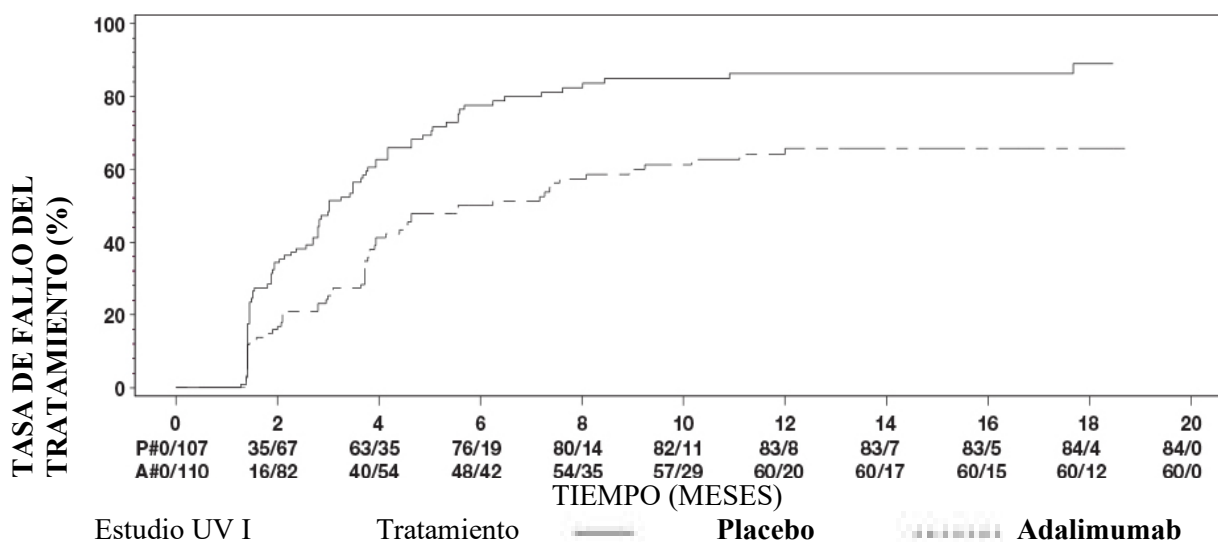
Nota: El fallo del tratamiento hasta la semana 6 o después de ella (estudio UV I), o hasta la semana 2 o después de ella (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo del tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

<sup>a</sup> HR de adalimumab frente a placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

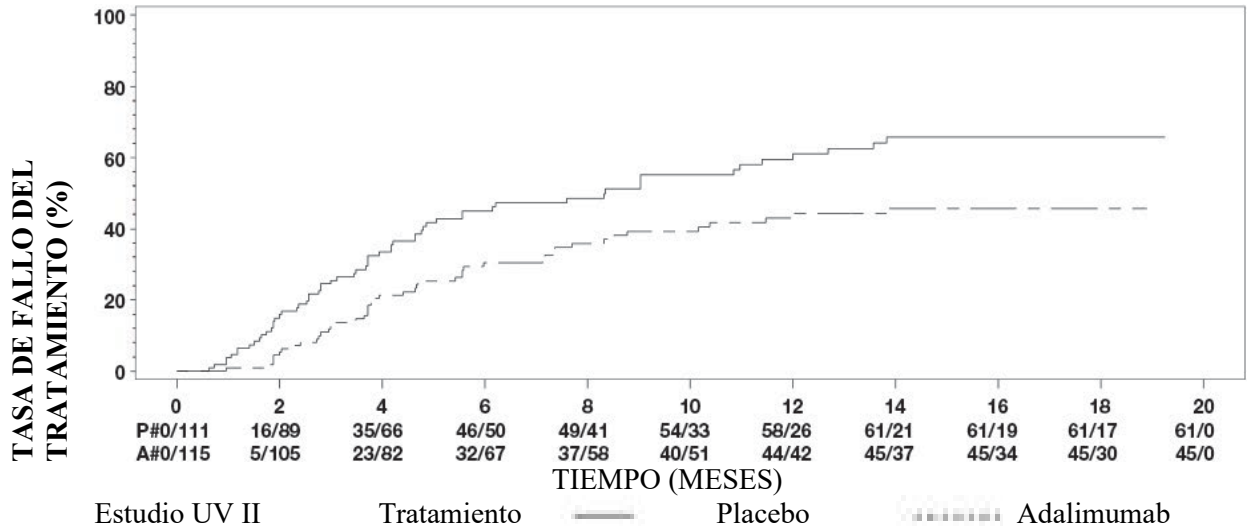
<sup>b</sup> Valor de  $p$  bilateral del test Log Rank.

<sup>c</sup> NE = no estimable. Menos de la mitad de los sujetos en riesgo presentaron un evento.

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta fallo del tratamiento en la semana 6 o después de ella (estudio UV I) o hasta la semana 2 o después de ella (estudio UV II)**







Nota: P# = Placebo (número de eventos/número en riesgo); A# = Adalimumab (número de eventos/número en riesgo).

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

De los 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74%) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3%) fueron en inactividad (no lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dosis concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg al día, y 178 (66,2%) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida ( $< 5$  letras de deterioro) en el 88,6% de los ojos a la semana 78. Los datos más allá de la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. Generalmente, entre los pacientes que discontinuaron el estudio, el 18% fue debido a efectos adversos, y el 8% fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

### Calidad de Vida

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

### Inmunogenicidad

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

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.

### Población pediátrica

#### *Artritis idiopática juvenil (AIJ)*

#### *Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)*

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

#### pJIA I

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

**Tabla 17: Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida durante la fase inicial abierta**

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

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

**Tabla 18: Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo AIJ**

Estrato	MTX		Sin MTX	
<b>Fase</b>				
Inicial abierta tras 16 semanas				
Respuesta ACR-pediátrico 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de eficacia				
32 semanas doble ciego	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Exacerbación de la enfermedad después de 32 semanas <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Tiempo medio de exacerbación de la enfermedad	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

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

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

#### pJIA II

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

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5% y del 90,0%, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR 30 pediátrico) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrica se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

#### Artritis asociada a entesitis

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis asociada a entesitis moderada. Los pacientes se

aleatorizaron para recibir 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo en semanas alternas durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto al inicial de la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor y/o sensibilidad), que se alcanzó con una media de -62,6% (cambio porcentual medio de -88,9%) en pacientes en el grupo de adalimumab comparado con el -11,6% (cambio porcentual medio -50%) en pacientes en el grupo placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la semana 156 para los 26 de 31 pacientes (84%) del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. A pesar de que no sea estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes mostraron mejoras clínicas en variables secundarias como el número de zonas de entesitis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la respuesta ACR 50 pediátrica y la respuesta ACR 70 pediátrica.

### *Psoriasis pediátrica en placas*

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

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

**Tabla 19: Resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas**

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

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Tras este periodo de tiempo se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones de 52,6% (10 de 19 pacientes).

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

### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

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

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

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a dosis bajas o a dosis estándar que se muestran en la tabla 20.

**Tabla 20: Régimen de mantenimiento**

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

### Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la tabla 21. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la tabla 22.

**Tabla 21: Estudio de EC pediátrica PCDAI, remisión y respuesta clínica**

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

**Tabla 22: Estudio de EC pediátrica, interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas**

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

<sup>1</sup> Comparación entre valor de p para dosis estándar y para dosis baja.

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

<sup>3</sup> Definido como cierre de todas las fistulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas posteriores a la evaluación basal.

En ambos grupos de tratamiento se observaron aumentos estadísticamente significativos (mejoras) desde el inicio hasta las semanas 26 y 52 en el Índice de Masa Corporal y velocidad de crecimiento.

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

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

### *Uveítis pediátrica*

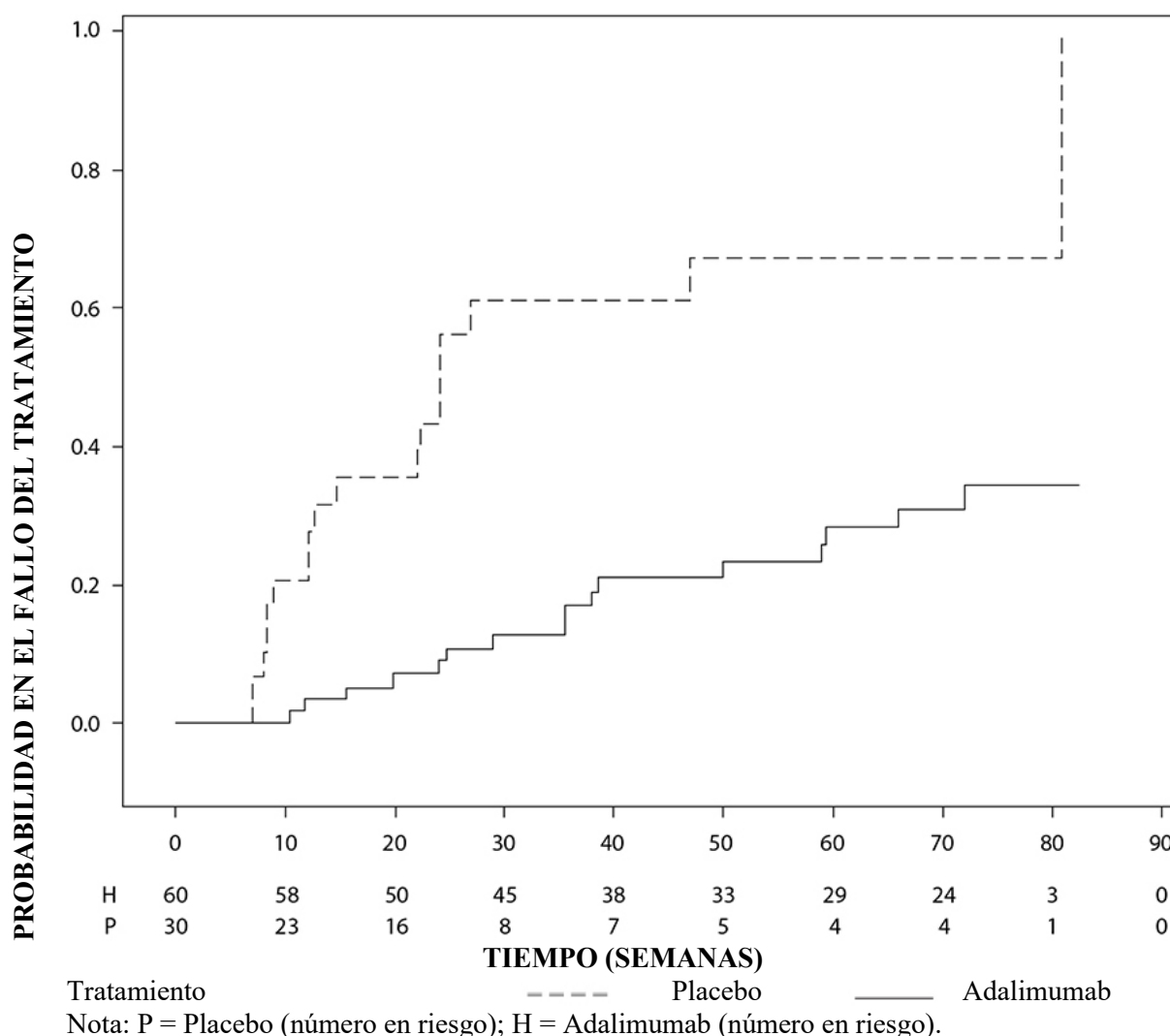
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato.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

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

### Respuesta clínica

Adalimumab retrasó de forma significativa el tiempo hasta fallo del tratamiento en comparación con el placebo (ver figura 2, P < 0,0001 del log rank test). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75% respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo (HR = 0,25 [ICI 95%: 0,12-0,49]).

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo del tratamiento en el estudio de uveítis pediátrica**



## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

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

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

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

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

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un corte de 40 kg de peso corporal. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la dosis estándar (40/20 mg en semanas alternas) o dosis baja (20/10 mg en semanas alternas). La media ( $\pm$  SD) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  para pacientes  $\geq 40$  kg (160/80 mg) y  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  para pacientes  $< 40$  kg (80/40 mg).

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

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

#### Relación exposición-respuesta en población pediátrica

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

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

#### Adultos

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de 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 adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el estado estacionario fue aproximadamente 5  $\mu\text{g/ml}$  (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9  $\mu\text{g/ml}$  (con metotrexato concomitante), respectivamente. Los niveles plasmáticos de adalimumab en estado



estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana.

En pacientes adultos con psoriasis, la media de las concentraciones del estado estacionario fue 5 µg/ml durante la monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

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

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

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

### Eliminación

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

### Insuficiencia hepática o renal

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Glutamato sódico  
Sorbitol (E420)  
Metionina  
Polisorbato 80

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

La jeringa precargada de Hulio se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C durante un periodo de hasta 8 semanas. La jeringa se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 8 semanas.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Hulio 20 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja automático. La jeringa se fabrica con polímero plástico de olefina cíclica con un tapón (goma de clorobutilo) y una aguja (acero inoxidable) con protector de aguja (polímero combinado de butilo/dieno y polipropileno).

Tamaños de envases de:

1 jeringa precargada

2 jeringas precargadas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

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

Fecha de la primera autorización: 17 septiembre 2018

Fecha de la última renovación: 03 agosto 2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hulio 40 mg/0,8 ml solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 38,2 mg de sorbitol (E420).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución amarilla amarronada transparente o ligeramente opalescente, de incolora a pálida.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Artritis idiopática juvenil

##### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Hulio puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia, ver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

##### *Artritis asociada a entesitis*

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

#### Psoriasis pediátrica en placas

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

### Hidradenitis supurativa en adolescentes

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

### Enfermedad de Crohn pediátrica

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

### Colitis ulcerosa pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (desde los 6 años) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia convencional incluyendo corticoides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

### Uveítis pediátrica

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

## **4.2 Posología y forma de administración**

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

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

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

### Posología

Población pediátrica

*Artritis idiopática juvenil*

*Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad*

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

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

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

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

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

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

#### *Artritis asociada a entesitis*

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

**Tabla 2: Dosis de Hulio para pacientes con artritis relacionada con entesitis**

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

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

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

#### *Psoriasis pediátrica en placas*

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

**Tabla 3: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con psoriasis en placas**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si es necesario interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hulio según corresponda.

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

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para esta indicación no es relevante.

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

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

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

**Tabla 4: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn**

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

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

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la dosis:

< 40 kg: 20 mg todas las semanas

≥ 40 kg 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

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

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

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

#### *Colitis ulcerosa pediátrica*

La dosis recomendada de Hulio para pacientes con colitis ulcerosa desde los 6 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (tabla 5). Hulio se administra en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 5: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Dosis de inducción</b>	<b>Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4*</b>
< 40 kg	80 mg en la semana 0 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día) y 40 mg en la semana 2 (administrada como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	160 mg en la semana 0 (administrada como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

\* Los pacientes que cumplan los 18 años mientras estén en tratamiento con Hulio, deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

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

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



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

#### *Uveítis pediátrica*

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

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

**Tabla 6: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con uveítis**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Pauta posológica</b>
< 30 kg	20 mg en semanas alternas combinados con metotrexato
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas combinados con metotrexato

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

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

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

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

#### *Insuficiencia renal y/o hepática*

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

#### Forma de administración

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

También se encuentran disponibles una pluma de 40 mg y una jeringa precargada de 40 mg para pacientes a los que se les debe administrar una dosis de 40 mg.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Trazabilidad

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

### Infecciones

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

El tratamiento con Hulio no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se deben considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hulio en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver *Otras infecciones oportunistas*).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Hulio deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hulio debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

### *Infecciones graves*

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

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

### *Tuberculosis*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Otras infecciones oportunistas*

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

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

#### Reactivación de hepatitis B

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

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con adalimumab. 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 Hulio e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

## Efectos neurológicos

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

## Reacciones alérgicas

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

## Inmunosupresión

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

## Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

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

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

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

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

### Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (p. 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 (p. ej., fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Hulio. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con adalimumab.

### Vacunas

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

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

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

### Insuficiencia cardiaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado

casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. Adalimumab debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). Adalimumab está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Hulo debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

#### Procesos autoinmunitarios

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

#### Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF

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

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

#### Cirugía

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

#### Obstrucción del intestino delgado

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Población pediátrica

Ver vacunas arriba.

## Excipientes con efecto conocido

### *Sorbitol*

Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar ni se les debe administrar este medicamento.

### *Sodio*

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

La administración conjunta de Hulio y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de Hulio y abatacept no está recomendada.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

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

### Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2 100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1 500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

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

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

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

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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



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

### Población pediátrica

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

### Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la tabla 7: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8, aparece un asterisco (\*) en la columna *Sistema de clasificación de órganos*.

**Tabla 7: Reacciones adversas**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones*	Muy Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe); infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis vírica); infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zóster); infección de oídos; infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales); infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal); infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis); infecciones fúngicas; infecciones de las articulaciones.
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral); infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infecciones por el complejo Mycobacterium avium); infecciones bacterianas; infecciones oculares, diverticulitis <sup>1</sup> .

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel, excluyendo el melanoma (incluidos el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas); neoplasia benigna.
	Poco frecuentes	Linfoma** ; neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea); melanoma** .
	Raras	Leucemia <sup>1)</sup> .
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T <sup>1)</sup> ; carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) <sup>1)</sup> , Sarcoma de Kaposi.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy Frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis); anemia.
	Frecuentes	Leucocitosis; trombocitopenia.
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raras	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad; alergias (incluyendo alergia estacional).
	Poco frecuentes	Sarcoidosis <sup>1)</sup> ; vasculitis.
	Raras	Anafilaxia <sup>1)</sup> .
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuentes	Incremento de lípidos.
	Frecuentes	Hipopotasemia; incremento de ácido úrico; sodio plasmático anormal; hipocalcemia; hiperglucemia; hipofosfatemia; deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión); ansiedad; insomnio.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema nervioso*	Muy Frecuentes	Cefalea.
	Frecuentes	Parestesias (incluyendo hipoestesia); migraña; compresión de la raíz nerviosa.
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular <sup>1)</sup> ; temblor; neuropatía.
	Raras	Esclerosis múltiple; trastornos desmielinizantes (p. ej. neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1)</sup> .
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual; conjuntivitis; blefaritis; hinchazón de ojos.
	Poco frecuentes	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo.
	Poco frecuentes	Sordera; tinnitus.
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia.
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio <sup>1)</sup> ; arritmia; insuficiencia cardíaca congestiva.
	Raras	Paro cardíaco.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión; rubor; hematomas.
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico; oclusión vasculoarterial; tromboflebitis.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma; disnea; tos.
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar <sup>1)</sup> ; enfermedad pulmonar intersticial; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; neumonitis; derrame pleural <sup>1)</sup> .
	Raras	Fibrosis pulmonar <sup>1)</sup> .
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Dolor abdominal; náuseas y vómitos.
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal; dispepsia; enfermedad por reflujo gastroesofágico; síndrome del ojo seco.
	Poco frecuentes	Pancreatitis; disfagia; edema facial.
	Raras	Perforación intestinal <sup>1)</sup> .
Trastornos hepatobiliares*	Muy Frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas.
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis; esteatosis hepática; incremento de la bilirrubina.
	Raras	Hepatitis; reactivación del virus de la hepatitis B <sup>1)</sup> ; hepatitis autoinmunitaria <sup>1)</sup> .
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática <sup>1)</sup> .

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar <sup>1)</sup> ; urticaria; aumento de moratones (incluyendo púrpura); dermatitis (incluyendo eccema); onicoclasia; hiperhidrosis; alopecia <sup>1)</sup> ; prurito.
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos; cicatrices.
	Raras	Eritema multiforme <sup>1)</sup> ; síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> ; angioedema <sup>1)</sup> ; vasculitis cutánea <sup>1)</sup> ; reacción liquenoide en la piel <sup>1)</sup> .
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis <sup>1)</sup> .
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Dolor musculoesquelético.
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatinafosfoquinasa).
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis; lupus eritematoso sistémico.
	Raras	Síndrome similar al lupus <sup>1)</sup> .
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal; hematuria.
	Poco frecuentes	Nicturia.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy Frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluido un eritema en el lugar de la inyección).
	Frecuentes	Dolor torácico; edema; pirexia <sup>1)</sup> .
	Poco frecuentes	Inflamación.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada); presencia de autoanticuerpos (incluidos los anticuerpos de ADN bicatenario); incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática.
	No conocida	Aumento de peso <sup>2</sup>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización.

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

\*\* Incluidos los ensayos de extensión abierta

1) Incluidos los datos de notificaciones espontáneas

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

### Hidradenitis supurativa

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

### Uveítis

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones en el lugar de inyección*

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

#### *Infecciones*

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

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

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

#### *Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos*

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

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4–10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4–11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0–13,0) por 1 000 pacientes/año (IC 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3–7,6) por 1 000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4–5,4) por 1 000 pacientes/año (IC 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1–4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2–2,7) por 1 000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1–4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

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

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1 000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1 000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

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

### *Autoanticuerpos*

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

### *Efectos hepatobiliares*

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

#### Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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

#### Mecanismo de acción

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

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

## Efectos farmacodinámicos

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

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

## Eficacia clínica y seguridad

### *Adultos con artritis reumatoide*

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

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

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades  $\geq$  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 adalimumab o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

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

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

#### Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la tabla 8.

**Tabla 8: Respuesta ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Ensayo de artritis reumatoide I <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide II <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> 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%

<sup>a</sup> Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas y ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas

<sup>b</sup> 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

\*\* p < 0,01; adalimumab frente a placebo

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

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

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

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

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

**Tabla 9: Respuesta ACR en el ensayo de artritis reumatoide V (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valor de p <sup>a</sup>	Valor de p <sup>b</sup>	Valor de p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>b</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>c</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

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

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

monoterapia con metotrexato ( $p < 0,001$ ) y a la monoterapia con adalimumab ( $p < 0,001$ ) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente moderada a grave. La respuesta a las dos monoterapias fue similar ( $p = 0,447$ ). De los 342 sujetos inicialmente aleatorizados a recibir adalimumab en monoterapia o la combinación adalimumab/metotrexato que se incluyeron en la extensión abierta del estudio, 171 completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre esos, se reportó que 109 sujetos (63,7%) estaban en remisión a los 10 años.

### Respuesta radiográfica

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

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

**Tabla 10: Cambios medios radiográficos durante 12 meses en el ensayo de artritis reumatoide III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (IC del 95% <sup>b</sup> )	Valor de <i>p</i>
Índice total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Índice JSN <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Metotrexato

<sup>b</sup> IC del 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.

<sup>c</sup> Basado en el análisis de rango

<sup>d</sup> Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el índice total de Sharp modificado (ver tabla 11).

**Tabla 11: Cambios medios radiográficos en la semana 52 en el ensayo de artritis reumatoides V**

	<b>MTX n = 257 (IC del 95%)</b>	<b>Adalimumab n = 274 (IC del 95%)</b>	<b>Adalimumab/MTX n = 268 (IC del 95%)</b>	<b>Valor de p<sup>a</sup></b>	<b>Valor de p<sup>b</sup></b>	<b>Valor de p<sup>c</sup></b>
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

<sup>a</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>b</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>c</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

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

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

### Calidad de vida y rendimiento físico

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

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

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

### *Psoriasis en placas en adultos*

Se valoró la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (superficie corporal afectada (BSA)  $\geq 10\%$  e índice de gravedad y área de psoriasis [PSA]  $\geq 12$  o  $\geq 10$ ) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos doble ciego aleatorizados. El 73% de los pacientes reclutados en los ensayos de psoriasis I y II habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia. Se estudió también la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave con psoriasis de mano y/o pie concomitante que eran candidatos para tratamiento sistémico en un ensayo aleatorizado doble-cego (ensayo de psoriasis III).

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

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

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

En los ensayos de psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la semana 16 (ver tablas 12 y 13).

**Tabla 12: Ensayo psoriasis I (REVEAL), resultados de eficacia a las 16 semanas**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 814 n (%)</b>
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Se calculó el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75 como una tasa ajustada por centro

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab frente a placebo

**Tabla 13: Ensayo psoriasis II (CHAMPION), resultados de eficacia a las 16 semanas**

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab frente a placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab frente a metotrexato

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab frente a placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab frente a metotrexato

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

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

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



recayeron y no recayeron durante la retirada respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada.

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

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

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

En el ensayo psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver tabla 14). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA  $\geq$  10% [60% de los pacientes] y BSA < 10% y  $\geq$  5% [40% de los pacientes]).

**Tabla 14: Ensayo psoriasis IV, resultados de eficacia a las semanas 16, 26 y 52**

Criterio de valoración	Semana 16 Placebo-Control		Semana 26 Placebo-Control		Semana 52 Abierto
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y $\geq$ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab frente a placebo

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

#### *Hidradenitis supurativa en adultos*

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS)

de moderada a grave que eran intolerantes, tenían contraindicación o respuesta inadecuada a tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadio de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios.

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

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

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

### Respuesta Clínica

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab *frente a* placebo alcanzó el HiSCR en la semana 12. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el estudio HS-II experimentó una disminución clínicamente relevante en el dolor cutáneo asociado a HS (ver tabla 15), en la semana 12. El riesgo de brote de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

**Tabla 15: Resultados de eficacia a las 12 semanas, estudios de HS I y II**

	Estudio HS I		Estudio HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal
Respuesta clínica de la hidradenitis supurativa (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% reducción en el dolor cutáneo <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

\*  $P < 0,05$ , \*\*\*  $P < 0,001$ , adalimumab frente a placebo

<sup>a</sup> De todos los pacientes aleatorizados.

<sup>b</sup> De los pacientes con una evaluación inicial de dolor cutáneo asociado a HS  $\geq 3$ , según una escala de evaluación numérica de 0–10; 0 = sin dolor cutáneo, 10 = tanto dolor cutáneo como puedas imaginar.

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

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

En la semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal, la tasa HiSCR en la semana 36 fue superior entre aquellos pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se retiró el tratamiento (ver tabla 16).

**Tabla 16: Proporción de pacientes que alcanzaron respuesta HiSCR<sup>b</sup> en las semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la semana 12**

	Placebo (retirada de tratamiento) N = 73	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 70	Adalimumab 40 mg semanal N = 70
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

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

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

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

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

## Enfermedad de Crohn en adultos

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

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

En el ensayo de enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. En la semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del ensayo de 56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CDAI  $\geq 70$ ) 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 de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la tabla 17.

**Tabla 17: Inducción de remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)**

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la semana 4, el 58% (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4, el 48% habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la tabla 18. Los

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

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

**Tabla 18: Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)**

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

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

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

<sup>a</sup> De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

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

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

#### Calidad de vida

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

#### *Uveítis en adultos*

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunosupresor no biológico.

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

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

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

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

#### Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo del tratamiento en pacientes tratados con adalimumab frente a aquellos pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 19). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo del tratamiento frente a placebo (ver figura 1).

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

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

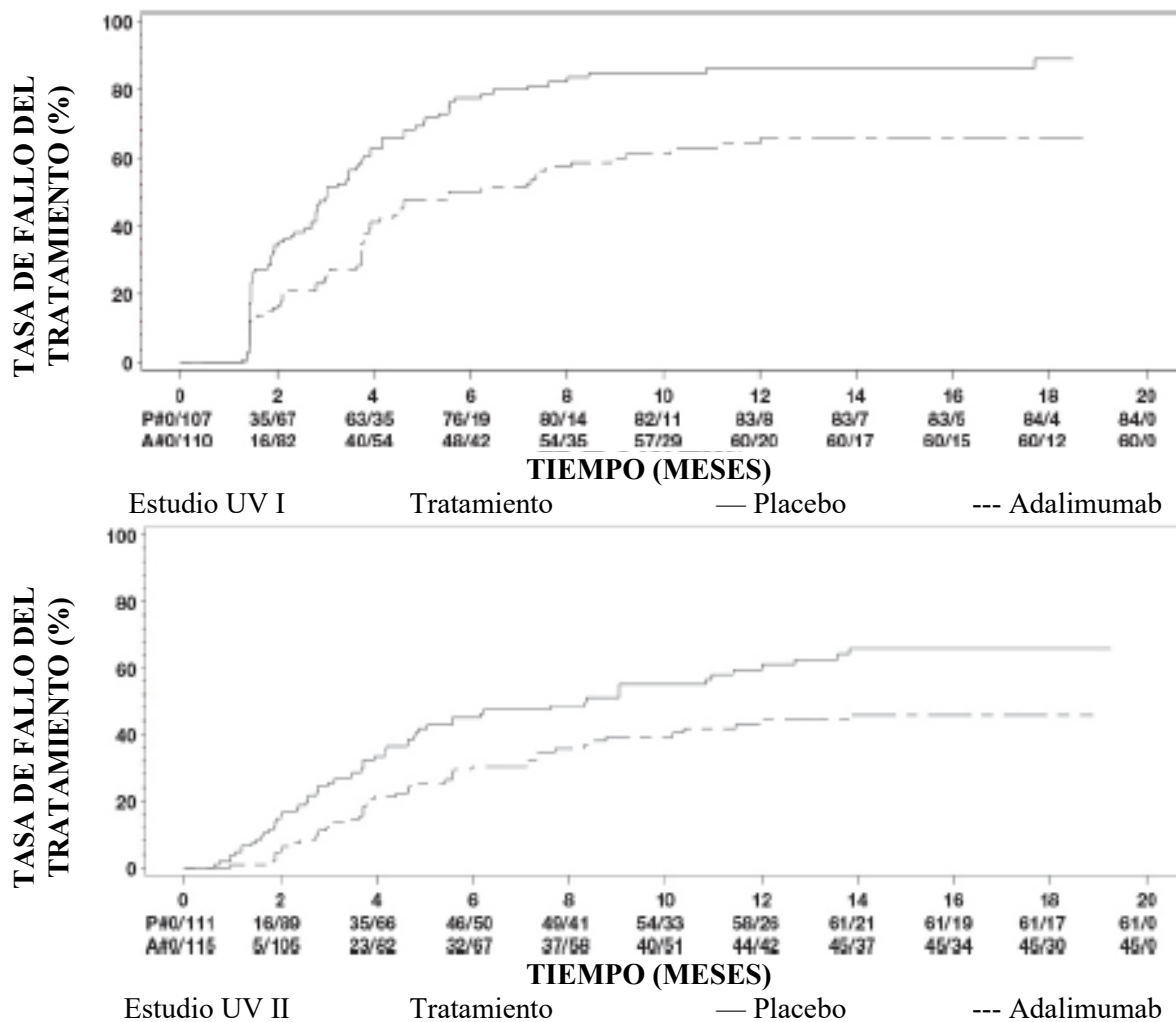
Nota: El fallo del tratamiento hasta la semana 6 o después de ella (estudio UV I), o hasta la semana 2 o después de ella (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo del tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

<sup>a</sup> HR de adalimumab frente a placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

<sup>b</sup> Valor *p* bilateral del test Log Rank.

<sup>c</sup> NE = no estimable. Menos de la mitad de los sujetos en riesgo presentaron un evento.

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta fallo del tratamiento en la semana 6 o después de ella (estudio UV I) o hasta la semana 2 o después de ella (estudio UV II)**



Nota: P# = Placebo (número de eventos/número en riesgo); A# = adalimumab (número de eventos/número en riesgo).

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

De los 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74%) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3%) fueron en inactividad (no lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dosis concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg al día, y 178 (66,2%) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida ( $< 5$  letras de deterioro) en el 88,6% de los ojos a la semana 78. Los más allá de la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. En general, entre los pacientes que discontinuaron el estudio, el 18% fue debido a efectos adversos, y el 8% fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

### Calidad de vida

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

### Inmunogenicidad

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

### Población pediátrica

#### *Artritis idiopática juvenil (AIJ)*

#### *Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)*

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

#### pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del adalimumab. Los pacientes permanecieron en dosis estables de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o prednisona ( $\leq 0,2$  mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la tabla 20.

**Tabla 20: Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida durante la fase inicial abierta**

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

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



recrudescimiento de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser incluidos en la fase de extensión abierta.

**Tabla 21: Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo AIJ**

Estrato	MTX		Sin MTX	
<b>Fase</b>				
Inicial abierta tras 16 semanas				
Respuesta ACR-pediátrico 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de eficacia				
32 semanas doble ciego	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Exacerbación de la enfermedad después de 32 semanas <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Tiempo medio de exacerbación de la enfermedad	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

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

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

## pJIA II

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

En las semanas 12 y 24, la respuesta Ped ACR 30 fue del 93,5% y del 90,0%, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con Ped ACR 50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR-pediátrico 30) en la semana 24 (n=27 de 30 pacientes), la respuesta ACR-pediátrica 30 se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

### Artritis asociada a entesitis

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

### Psoriasis pediátrica en placas

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

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

**Tabla 22: Resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas**

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

<sup>a</sup> MTX = metotrexato

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Tras este periodo se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA sin lesiones o mínimas lesiones de 52,6% (10 de 19 pacientes).

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

#### *Hidradenitis supurativa en adolescentes*

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

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

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

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

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a dosis bajas o a dosis estándar que se muestran en la tabla 23.

**Tabla 23: Régimen de mantenimiento**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Dosis baja</b>	<b>Dosis estándar</b>
< 40 kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	20 mg en semanas alternas	40 mg en semanas alternas

#### Resultados de eficacia

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

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

**Tabla 24: Estudio de EC pediátrica PCDAI, remisión y respuesta clínica**

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

\* Valor de p para la comparación de dosis estándar frente a dosis bajas.

**Tabla 25: Estudio de EC pediátrica, interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fístulas**

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

<sup>1</sup> Comparación entre valor de p para dosis estándar y para dosis baja.

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

<sup>3</sup> Definido como cierre de todas las fístulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas posteriores a la evaluación basal.

En ambos grupos de tratamiento se observaron aumentos estadísticamente significativos (mejoras) desde el inicio hasta las semanas 26 y 52 en el índice de masa corporal y velocidad de crecimiento.

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

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

### *Colitis ulcerosa pediátrica*

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

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

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

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

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

#### Resultados de eficacia

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

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

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

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

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2  
<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2  
<sup>c</sup> Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2  
Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6  
Nota 2: Se consideró que los pacientes a los que les faltaban valores en la semana 8 no habían cumplido el criterio de evaluación

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

**Tabla 27: Resultados de eficacia a las 52 semanas**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 40 mg en semanas alternas N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Máximo de 40 mg cada semana N = 31</b>
Remisión clínica en respondedores según PMS en la semana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Respuesta clínica en respondedores según PMS en la semana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Curación mucosa en respondedores según PMS en la semana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisión clínica en pacientes en remisión según PMS en la semana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisión sin corticoides en respondedores según PMS en la semana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas <sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana <sup>c</sup> En pacientes con tratamiento concomitante de corticoides en el inicio Nota: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.		

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

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

	<b>Semana 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Máximo de 160 mg en la semana 0 y la semana 1 N = 47</b>
Remisión clínica según PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Respuesta clínica según PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	<b>Semana 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> Máximo de 40 mg en semanas alternas N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Máximo de 40 mg cada semana N = 31</b>
Remisión clínica según PUCAI para respondedores según PMS en la semana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Respuesta clínica según PUCAI para respondedores según PMS en la semana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 <sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 <sup>c</sup> Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 <sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas <sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6 Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación Nota 3: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.		

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

### Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y WPAI (Work Productivity and Activity Impairment, puntuación del deterioro de la actividad y la productividad laboral) de los grupos tratados con adalimumab. Se observaron aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en la velocidad de crecimiento en los grupos tratados con adalimumab, y aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en el índice de masa corporal en sujetos con dosis alta de mantenimiento de un máximo de 40 mg (0,6 mg/kg) cada semana.

### *Uveítis pediátrica*

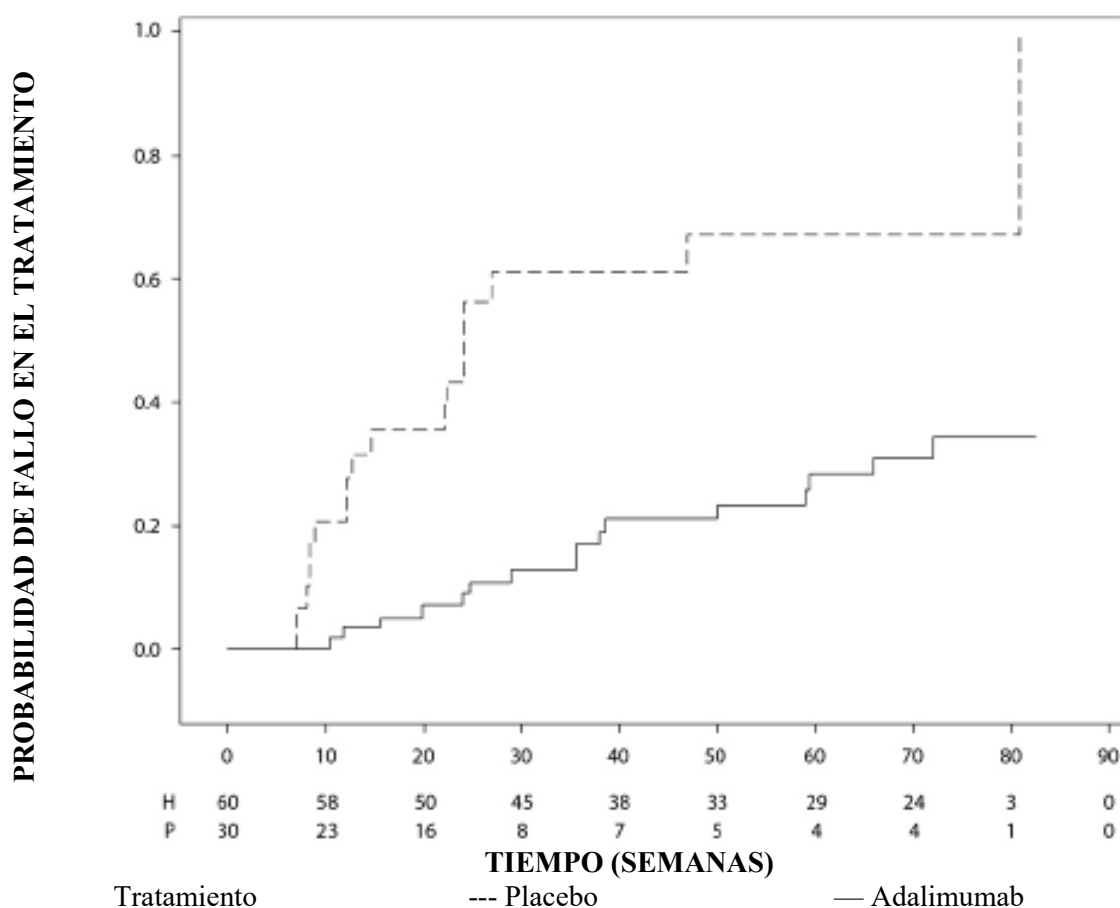
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato.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

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

### Respuesta clínica

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

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo del tratamiento en el estudio de uveítis pediátrica**



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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de  $24 \text{ mg/m}^2$  (máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp), que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la semana 20 a la 48) fue



5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

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

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

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

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

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

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

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

#### Relación exposición-respuesta en población pediátrica

Basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ARE) se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta Ped ACR 50. La concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta Ped ACR 50 (EC50) fue 3 µg/ml (95% IC: 1–6 µg/ml).

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

### Adultos

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

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

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

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

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

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

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

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

### Eliminación

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

### Insuficiencia renal o hepática

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal/perinatal en monos cinomolgos con dosis de 0, 30 y 100 mg/kg (9–17 monos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo ni estudios de carcinogénesis ni de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad posnatal 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**

Glutamato sódico  
Sorbitol (E420)  
Metionina  
Polisorbato 80  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Hulio 40 mg solución inyectable en vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapones de goma (goma de butilo laminado con fluoropolímero), enganches de aluminio y sellos con tapa levadiza tipo flip-off.

Cada envase individual contiene 1 vial (0,8 ml de solución estéril), 1 jeringa de inyección estéril vacía, 1 aguja estéril, 1 adaptador para el vial estéril y 2 toallitas impregnadas en alcohol.

Multienvase que contiene 2 (2 envases de 1) viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublín 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/007  
EU/1/18/1319/008

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

Fecha de la primera autorización: 17 septiembre 2018  
Fecha de la última renovación: 03 agosto 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada

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

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

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa o pluma precargada contiene 38,2 mg de sorbitol (E420).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución amarilla amarronada transparente o ligeramente opalescente, de incolora a pálida.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Hulio, 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.

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

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

Artritis idiopática juvenil

*Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno

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

#### *Artritis asociada a entesitis*

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

#### Espondiloartritis axial

##### *Espondilitis anquilosante (EA)*

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

##### *Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA*

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada proteína C reactiva y/o imagen por resonancia magnética (RMN), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

#### Artritis psoriásica

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

#### Psoriasis

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

#### Psoriasis pediátrica en placas

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

#### Hidradenitis supurativa (HS)

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

#### Enfermedad de Crohn

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

### Enfermedad de Crohn pediátrica

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

### Colitis ulcerosa

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

### Colitis ulcerosa pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (desde los 6 años) que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia convencional incluyendo corticoides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

### Uveítis

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

### Uveítis pediátrica

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

## **4.2 Posología y forma de administración**

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

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

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

### Posología

#### *Artritis reumatoide*

La dosis recomendada de Hulio 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 Hulio.

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

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con adalimumab 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

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

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

### Interrupción del tratamiento

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

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

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

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

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

### *Psoriasis*

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

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

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con Hulio 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis (ver sección 5.1). Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

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

### *Hidradenitis supurativa*

La pauta posológica recomendada de Hulio para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o



dos inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, se puede continuar con los antibióticos durante el tratamiento con Hulio. Durante el tratamiento con Hulio se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de la hidradenitis supurativa.

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

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hulio 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas (ver sección 5.1).

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

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

### *Enfermedad de Crohn*

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

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

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

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

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. La continuación con el tratamiento se debe ser reconsiderar cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo.

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

### *Colitis ulcerosa*

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

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

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2–8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Hulio no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este periodo.

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

### *Uveítis*

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

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

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

### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

### Insuficiencia renal y/o hepática

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

### Población pediátrica

*Artritis idiopática juvenil*

*Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad*

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

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

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

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

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

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

#### Artritis asociada a entesitis

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

**Tabla 2: Dosis de Hulio para pacientes con artritis relacionada con entesitis**

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

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

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

#### Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

#### Psoriasis pediátrica en placas

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

**Tabla 3: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con psoriasis en placas**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si es necesario interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hulio según corresponda.

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

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para esta indicación no es relevante.

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

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

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

**Tabla 4: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn**

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

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

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la dosis:

< 40 kg: 20 mg todas las semanas

≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

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

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

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

#### *Colitis ulcerosa pediátrica*

La dosis recomendada de Hulio para pacientes con colitis ulcerosa desde los 6 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (tabla 5). Hulio se administra en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 5: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Dosis de inducción</b>	<b>Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4*</b>
< 40 kg	80 mg en la semana 0 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día) y 40 mg en la semana 2 (administrada como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	160 mg en la semana 0 (administrada como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

\* Los pacientes que cumplan los 18 años mientras estén en tratamiento con Hulio, deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

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

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

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

#### *Uveítis pediátrica*

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

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

**Tabla 6: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con uveítis**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Pauta posológica</b>
< 30 kg	20 mg en semanas alternas combinados con metotrexato
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas combinados con metotrexato

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

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

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

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

#### Forma de administración

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

Se encuentra disponible un vial pediátrico de 40 mg para pacientes que deben administrarse menos de una dosis completa de 40 mg.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

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

## Infecciones

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

El tratamiento con Hulio no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se deben considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hulio en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Hulio deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hulio debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

### *Infecciones graves*

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

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

### *Tuberculosis*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Otras infecciones oportunistas*

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

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

#### Reactivación de hepatitis B

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

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Hulio. 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 Hulio e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

#### Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y



enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hulio. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Hulio y de forma regular durante el mismo se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

### Reacciones alérgicas

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

### Inmunosupresión

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

### Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

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

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

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

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

#### Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (p. 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 (p. ej., fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con adalimumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Hulio.

#### Vacunas

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

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

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva

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

### Procesos autoinmunitarios

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

### Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF

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

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

### Cirugía

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

### Obstrucción del intestino delgado

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Población pediátrica

Ver vacunas arriba.

### Excipientes con efecto conocido

#### *Sorbitol*

Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar ni se les debe administrar este medicamento.

#### *Sodio*

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2 100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1 500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

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

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

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

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

## Lactancia materna

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

## Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

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

#### Población pediátrica

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

## Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la tabla 7: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8, aparece un asterisco (\*) en la columna *Sistema de clasificación de órganos*.

**Tabla 7: Reacciones adversas**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones*	Muy Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe); infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis vírica); infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zóster); infección de oídos; infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales); infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal); infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis); infecciones fúngicas; infecciones de las articulaciones.
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral); infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infecciones por el complejo Mycobacterium avium); infecciones bacterianas; infecciones oculares, diverticulitis <sup>1</sup> .

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel, excluyendo el melanoma (incluidos el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas); neoplasia benigna.
	Poco frecuentes	Linfoma** ; neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea); melanoma** .
	Raras	Leucemia <sup>1)</sup> .
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T <sup>1)</sup> ; carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) <sup>1)</sup> , Sarcoma de Kaposi.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy Frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis); anemia.
	Frecuentes	Leucocitosis; trombocitopenia.
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raras	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad; alergias (incluyendo alergia estacional).
	Poco frecuentes	Sarcoidosis <sup>1)</sup> ; vasculitis.
	Raras	Anafilaxia <sup>1)</sup> .
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuentes	Incremento de lípidos.
	Frecuentes	Hipopotasemia; incremento de ácido úrico; sodio plasmático anormal; hipocalcemia; hiperglucemia; hipofosfatemia; deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión); ansiedad; insomnio.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema nervioso*	Muy Frecuentes	Cefalea.
	Frecuentes	Parestesias (incluyendo hipoestesia); migraña; compresión de la raíz nerviosa.
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular <sup>1)</sup> ; temblor; neuropatía.
	Raras	Esclerosis múltiple; trastornos desmielinizantes (p. ej. neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1)</sup> .
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual; conjuntivitis; blefaritis; hinchazón de ojos.
	Poco frecuentes	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo.
	Poco frecuentes	Sordera; tinnitus.
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia.
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio <sup>1)</sup> ; arritmia; insuficiencia cardíaca congestiva.
	Raras	Paro cardíaco.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión; rubor; hematomas.
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico; oclusión vasculoarterial; tromboflebitis.



<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma; disnea; tos.
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar <sup>1)</sup> ; enfermedad pulmonar intersticial; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; neumonitis; derrame pleural <sup>1)</sup> .
	Raras	Fibrosis pulmonar <sup>1)</sup> .
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Dolor abdominal; náuseas y vómitos.
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal; dispepsia; enfermedad por reflujo gastroesofágico; síndrome del ojo seco.
	Poco frecuentes	Pancreatitis; disfagia; edema facial.
	Raras	Perforación intestinal <sup>1)</sup> .
Trastornos hepatobiliares*	Muy Frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas.
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis; esteatosis hepática; incremento de la bilirrubina.
	Raras	Hepatitis; reactivación del virus de la hepatitis B <sup>1)</sup> ; hepatitis autoinmunitaria <sup>1)</sup> .
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática <sup>1)</sup> .

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar <sup>1)</sup> ; urticaria; aumento de moratones (incluyendo púrpura); dermatitis (incluyendo eccema); onicoclasia; hiperhidrosis; alopecia <sup>1)</sup> ; prurito.
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos; cicatrices.
	Raras	Eritema multiforme <sup>1)</sup> ; síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> ; angioedema <sup>1)</sup> ; vasculitis cutánea <sup>1)</sup> ; reacción liquenoide en la piel <sup>1)</sup> .
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis <sup>1)</sup> .
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Dolor musculoesquelético.
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatinafosfoquinasa).
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis; lupus eritematoso sistémico.
	Raras	Síndrome similar al lupus <sup>1)</sup> .
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal; hematuria.
	Poco frecuentes	Nicturia.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy Frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluido un eritema en el lugar de la inyección).
	Frecuentes	Dolor torácico; edema; pirexia <sup>1)</sup> .
	Poco frecuentes	Inflamación.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada); presencia de autoanticuerpos (incluidos los anticuerpos de ADN bicatenario); incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática.
	No conocida	Aumento de peso <sup>2</sup>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización.

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

\*\* Incluidos los ensayos de extensión abierta

1) Incluidos los datos de notificaciones espontáneas

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

#### Hidradenitis supurativa

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

#### Uveítis

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Reacciones en el lugar de inyección*

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

##### *Infecciones*

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

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

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

#### *Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos*

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

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

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

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1 000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1 000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

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

#### *Autoanticuerpos*

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

#### *Efectos hepatobiliares*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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

#### Mecanismo de acción

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

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

## Efectos farmacodinámicos

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

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

## Eficacia clínica y seguridad

### *Artritis reumatoide*

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

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

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades  $\geq$  18 años. Los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o bien seguir con su tratamiento reumatológico anterior, siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina,

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

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

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

#### Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la tabla 8.

**Tabla 8: Respuesta ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Ensayo de artritis reumatoide I <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide II <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> 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%

<sup>a</sup> Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas y ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas

<sup>b</sup> 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

<sup>\*\*</sup> p < 0,01; adalimumab frente a placebo

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



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

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

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

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

**Tabla 9: Respuesta ACR en el ensayo de artritis reumatoide V (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valor de p <sup>a</sup>	Valor de p <sup>b</sup>	Valor de p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>b</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

<sup>c</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.

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

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

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

### Respuesta radiográfica

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

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

**Tabla 10: Cambios medios radiográficos durante 12 meses en el ensayo de artritis reumatoide III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (IC del 95% <sup>b</sup> )	Valor de $p$
Índice total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Índice JSN <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Metotrexato

<sup>b</sup> IC del 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.

<sup>c</sup> Basado en el análisis de rango

<sup>d</sup> Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver tabla 11).

**Tabla 11: Cambios medios radiográficos en la semana 52 en el ensayo de artritis reumatoides V**

	MTX n = 257 (IC del 95%)	Adalimumab n = 274 (IC del 95%)	Adalimumab/MTX n = 268 (IC del 95%)	Valor de $p^a$	Valor de $p^b$	Valor de $p^c$
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

- <sup>a</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U.
- <sup>b</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U
- <sup>c</sup> El valor de p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato mediante la prueba Mann-Whitney U

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

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

### Calidad de vida y rendimiento físico

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

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

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

### *Espondiloartritis axial*

#### Espondilitis anquilosante (EA)

Se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice

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

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

**Tabla 12: Respuestas de eficacia en el ensayo I de espondilitis anquilosante controlado con placebo, reducción de signos y síntomas**

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

\*\*\*,\*\* Estadísticamente significativo en  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo en las semanas 2, 12 y 24

<sup>a</sup> Evaluaciones en espondilitis anquilosante

<sup>b</sup> Índice de Bath para la actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante

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

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

#### Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

ensayo EspA ax-nr I evaluó pacientes con EspA ax-nr activa. El ensayo EspA ax-nr II era un estudio de retirada de tratamiento en pacientes con EspA ax-nr que alcanzaron la remisión durante la fase abierta del tratamiento con adalimumab.

#### Ensayo EspA ax-nr I

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

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

**Tabla 13: Respuesta de eficacia en el ensayo de EspA ax-nr controlado con placebo**

<b>Doble ciego Respuesta a la semana 12</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36% <sup>***</sup>
ASAS 20	31%	52% <sup>**</sup>
ASAS 5/6	6%	31% <sup>***</sup>
Remisión parcial de ASAS	5%	16% <sup>*</sup>
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35% <sup>**</sup>
ASDAS <sup>c, d, e</sup>	-0,3	-1,0 <sup>***</sup>
Enfermedad inactiva ASDAS	4%	24% <sup>***</sup>
CRP-as <sup>d, f, g</sup>	-0,3	-4,7 <sup>***</sup>
SPARCC <sup>h</sup> RMN de articulaciones sacroilíacas <sup>d, i</sup>	-0,6	-3,2 <sup>**</sup>
RMN espinal SPARCC <sup>d, j</sup>	-0,2	-1,8 <sup>**</sup>

<sup>a</sup> Sociedad internacional de evaluación de las espondiloartritis (assessments of spondylarthritis international society)

<sup>b</sup> Índice de Bath para la actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante

<sup>c</sup> Puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante

<sup>d</sup> Cambio medio desde el nivel basal

<sup>e</sup> n = 91 placebo y n = 87 adalimumab

<sup>f</sup> Proteína C-reactiva ultrasensible (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 placebo y n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Consorcio de Canadá de Investigación de Espondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

<sup>i</sup> n = 84 placebo y adalimumab

<sup>j</sup> n = 82 placebo y n = 85 adalimumab

<sup>\*\*\*, \*\*, \*</sup> Estadísticamente significativo en  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  y  $< 0,05$ , respectivamente, en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

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

## Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejoría significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroilíacas y espinal, medido por PCR-as y RMN, hasta las semanas 156 y 104 respectivamente.

## Calidad de vida y rendimiento físico

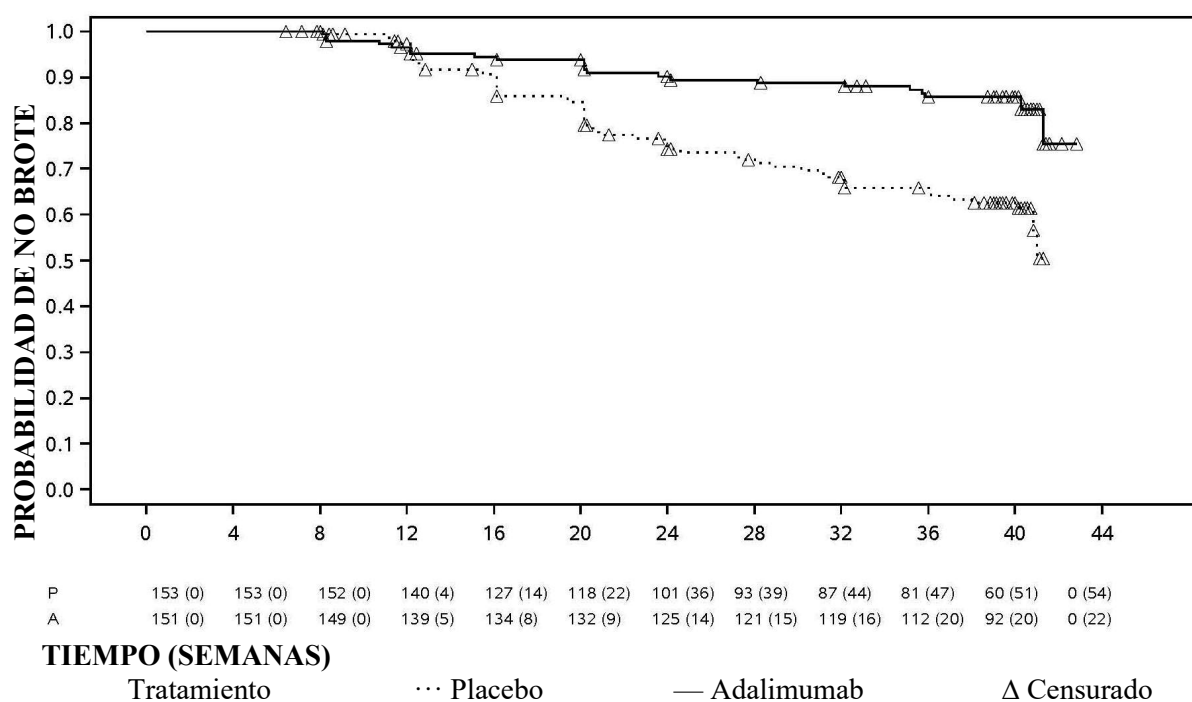
La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel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

## Ensayo EspA ax-nr II

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

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

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



Nota: P = Placebo (número en riesgo [con brote]); A = Adalimumab (número en riesgo [con brote]).

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

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

**Tabla 14: Respuesta de eficacia en la fase controlada con placebo del ensayo EspA ax-nr II**

Doble ciego Respuesta a la semana 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a, b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a, b</sup> 40	45,8%	65,8%***
Remisión parcial ASAS <sup>a</sup>	26,8%	42,1%**
Enfermedad inactiva ASDAS <sup>c</sup>	33,3%	57,2%***
Recaída parcial	64,1%	40,8%***

<sup>a</sup> Sociedad internacional de evaluación de las espondiloartritis (assessments of spondylarthritis international society)

<sup>b</sup> El valor inicial se define como un nivel inicial abierto con pacientes que padecen una enfermedad activa.

<sup>c</sup> Puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante

<sup>d</sup> Se definió recaída parcial como ASDAS ≥ 1,3 pero como < 2,1 en 2 semanas consecutivas.

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

## Artritis psoriásica

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

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

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

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

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

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

N/P no procede

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

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

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

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

De los pacientes en tratamiento con adalimumab que en la semana 48 de tratamiento no mostraron progresión radiográfica respecto a la situación basal ( $n = 102$ ), el 84% tampoco mostró progresión radiográfica tras 144 semanas de tratamiento.



En la semana 24 del ensayo, los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el rendimiento físico en comparación con el grupo del placebo. Esta mejoría en el rendimiento físico se evaluó con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado (SF-36) (Short Form Health Survey). La mejora en el rendimiento físico continuó durante la fase abierta de extensión del ensayo hasta la semana 136.

### *Psoriasis*

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

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

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

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

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

**Tabla 16: Ensayo psoriasis I (REVEAL), resultados de eficacia a las 16 semanas**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 814 n (%)</b>
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Se calculó el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75 como una tasa ajustada por centro

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab frente a placebo

**Tabla 17: Ensayo psoriasis II (CHAMPION), resultados de eficacia a las 16 semanas**

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab frente a placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab frente a metotrexato

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab frente a placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab frente a metotrexato

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

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

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

recayeron y no recayeron durante la retirada respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada.

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

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

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

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

**Tabla 18: Ensayo psoriasis IV, resultados de eficacia a las semanas 16, 26 y 52**

Criterio de valoración	Semana 16 Placebo-Control		Semana 26 Placebo-Control		Semana 52 Abierto
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y $\geq$ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab frente a placebo

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

#### *Hidradenitis supurativa*

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS)

de moderada a grave que eran intolerantes, tenían contraindicación o respuesta inadecuada a tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadio de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios.

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

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

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

### Respuesta clínica

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

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

**Tabla 19: Resultados de eficacia a las 12 semanas, estudios de HS I y II**

	Estudio HS I		Estudio HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal
Respuesta clínica de la hidradenitis supurativa (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% reducción en el dolor cutáneo <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

\*  $P < 0,05$ , \*\*\*  $P < 0,001$ , adalimumab frente a placebo

<sup>a</sup> De todos los pacientes aleatorizados.

<sup>b</sup> De los pacientes con una evaluación inicial de dolor cutáneo asociado a HS  $\geq 3$ , según una Escala de Evaluación Numérica de 0–10; 0 = sin dolor cutáneo, 10 = tanto dolor cutáneo como puedas imaginar.

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

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

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

**Tabla 20: Proporción de pacientes<sup>a</sup> que alcanzaron respuesta HiSCR<sup>b</sup> en las semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la semana 12**

	Placebo (retirada de tratamiento) N = 73	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 70	Adalimumab 40 mg semanal N = 70
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

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

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

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

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

## Enfermedad de Crohn

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

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

En el ensayo de enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. En la semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del ensayo de 56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CDAI  $\geq 70$ ) 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 de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la tabla 21.

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

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

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

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

#### Calidad de vida

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

#### *Colitis ulcerosa*

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

En el estudio UC-I, se aleatorizó a 390 pacientes sin tratamiento previo con el antagonista de TNF que recibieron placebo en las semanas 0 y 2; o bien 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de

80 mg en la semana 2; o bien 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguidos de 40 mg en la semana 2. Después de la semana 2, los pacientes en ambos brazos de adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas. Se evaluó la remisión clínica (definida como puntuación Mayo  $\leq 2$  con ninguna subpuntuación  $> 1$ ) en la semana 8.

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

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

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

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

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

La remisión clínica es una puntuación Mayo  $\leq 2$  con ninguna subpuntuación  $> 1$ ;

La respuesta clínica se reduce en una puntuación Mayo respecto al inicio  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$ , más una reducción de la subpuntuación del sangrado rectal (RBS)  $\geq 1$  o una RBS absoluta de 0 o 1;

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

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

<sup>a</sup> De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

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

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

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



### Tasas de hospitalización

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

### Calidad de vida

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

### Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunosupresor no biológico.

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

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

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

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

### Respuesta clínica

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

**Tabla 24: Tiempo hasta fallo del tratamiento en los estudios UV I y UV II**

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

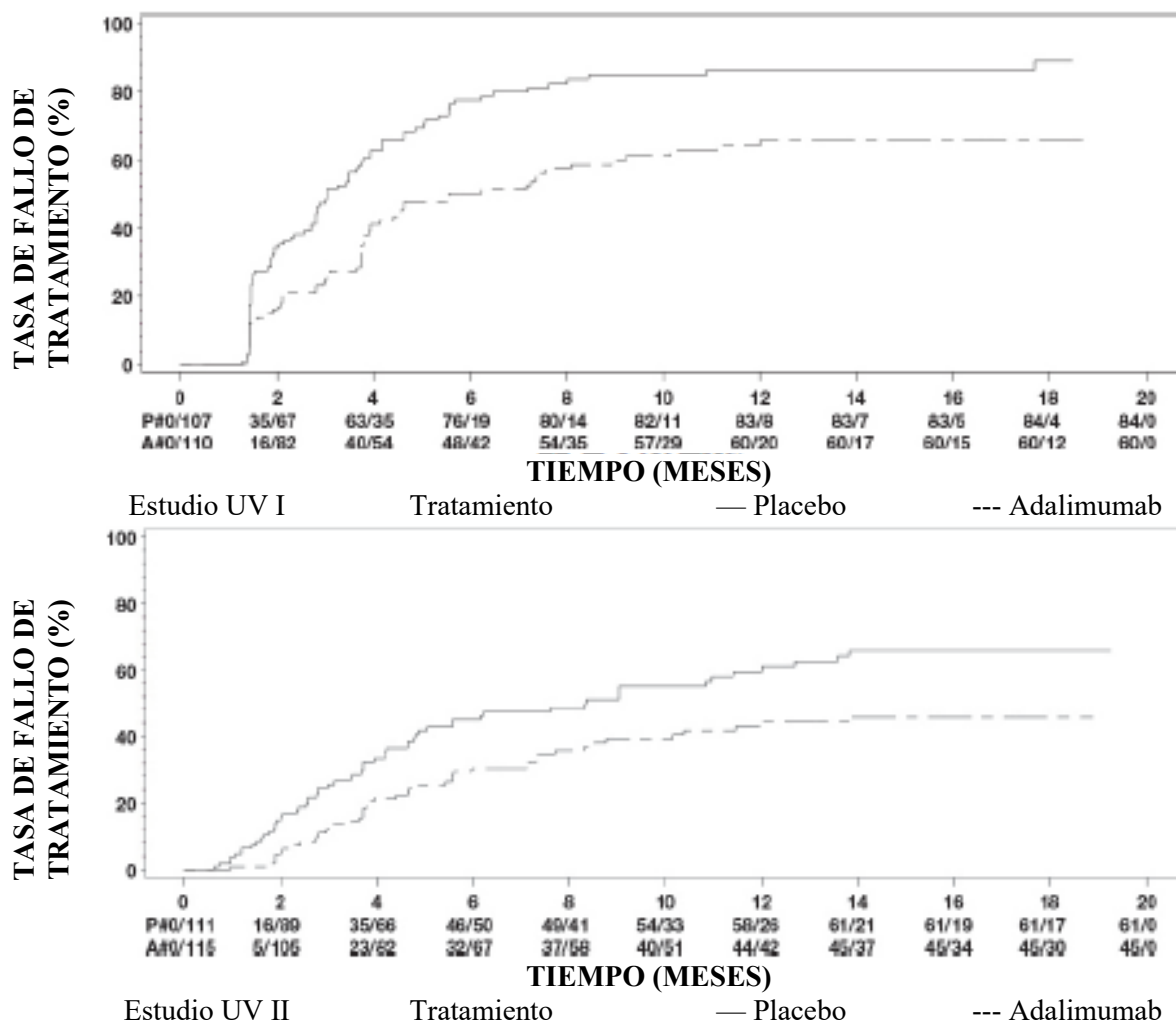
Nota: El fallo del tratamiento hasta la semana 6 o después de ella (estudio UV I), o hasta la semana 2 o después de ella (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo del tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

<sup>a</sup> HR de adalimumab frente a placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

<sup>b</sup> Valor *p* bilateral del test Log Rank.

<sup>c</sup> NE = no estimable. Menos de la mitad de los sujetos en riesgo presentaron un evento.

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



Nota: P# = Placebo (número de eventos/número en riesgo); A# = adalimumab (número de eventos/número en riesgo).

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

De los 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 371 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74%) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab.

Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3%) fueron en inactividad (no lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dosis concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg al día, y 178 (66,2%) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida ( $< 5$  letras de deterioro) en el 88,6% de los ojos a la semana 78. Los datos más allá de la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. Generalmente, entre los pacientes que discontinuaron el estudio, el 18% fue debido a efectos adversos, y el 8% fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

### Calidad de vida

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

### Inmunogenicidad

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

### Población pediátrica

#### *Artritis idiopática juvenil (AIJ)*

#### *Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)*

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

#### pJIA I

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

**Tabla 25: Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida durante la fase inicial abierta**

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

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

**Tabla 26: Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo AIJ**

Estrato	MTX		Sin MTX	
<b>Fase</b>				
Inicial abierta tras 16 semanas				
Respuesta ACR-pediátrico 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de eficacia				
32 semanas doble ciego	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Exacerbación de la enfermedad después de 32 semanas <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Tiempo medio de exacerbación de la enfermedad	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

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

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

## pJIA II

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de adalimumab en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2-< 4 años o con 4 años y peso inferior < 15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única vía inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con metotrexato concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En las semanas 12 y 24, la respuesta Ped ACR 30 fue del 93,5% y del 90,0%, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con Ped ACR 50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR-pediátrico 30) en la semana 24 (n=27 de 30 pacientes), la respuesta ACR-pediátrica 30 se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

### Artritis asociada a entesitis

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

### *Psoriasis pediátrica en placas*

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

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

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

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

<sup>a</sup> MTX = metotrexato

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Tras este periodo se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA sin lesiones o mínimas lesiones de 52,6% (10 de 19 pacientes).

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

#### *Hidradenitis supurativa en adolescentes*

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

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

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

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

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

**Tabla 28: Régimen de mantenimiento**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Dosis baja</b>	<b>Dosis estándar</b>
< 40 kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
$\geq$ 40 kg	20 mg en semanas alternas	40 mg en semanas alternas

#### Resultados de eficacia

La variable principal del estudio fue la remisión clínica en la semana 26, definida como una puntuación en el PCDAI  $\leq$  10.

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la tabla 29. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la tabla 30.

**Tabla 29: Estudio de EC pediátrica PCDAI, remisión y respuesta clínica**

	<b>Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas N = 93</b>	<b>Dosis baja 20/10 mg en semanas alternas N = 95</b>	<b>Valor de p*</b>
Semana 26			
Remisión clínica	38,7%	28,4%	0,075
Respuesta clínica	59,1%	48,4%	0,073
Semana 52			
Remisión clínica	33,3%	23,2%	0,100
Respuesta clínica	41,9%	28,4%	0,038

\* Valor de p para la comparación de dosis estándar *frente a* dosis bajas.

**Tabla 30: Estudio de EC pediátrica, interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fístulas**

	<b>Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas</b>	<b>Dosis baja 20/10 mg en semanas alternas</b>	<b>Valor de p<sup>1</sup></b>
<b>Interrupción de corticoesteroides</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Interrupción de inmunomoduladores<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remisión de fístulas<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> Comparación entre valor de p para dosis estándar y para dosis baja.

<sup>2</sup> El tratamiento con inmunosupresores solo se puede interrumpir en la semana 26 o después de ella, a criterio del investigador, si el sujeto cumple los criterios de respuesta clínica.

<sup>3</sup> Definido como cierre de todas las fístulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas posteriores a la evaluación basal.

En ambos grupos de tratamiento se observaron aumentos estadísticamente significativos (mejoras) desde el inicio hasta las semanas 26 y 52 en el Índice de Masa Corporal y velocidad de crecimiento.

En ambos grupos de tratamiento se observaron también mejoras estadística y clínicamente significativas desde el inicio para parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

Cien pacientes (n = 100) del estudio de enfermedad de Crohn pediátrica continuaron en una extensión abierta del estudio a largo plazo. Tras 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74% de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92% de los pacientes (46/50) continuaron en respuesta clínica según PCDAI.

### *Colitis ulcerosa pediátrica*

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de adalimumab en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 93 pacientes pediátricos de entre 5 y 17 años con colitis ulcerosa de moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12 con subpuntuación endoscópica de 2 a 3, confirmada por lectura endoscópica central) que presentaban respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos convencionales. Aproximadamente el 16% de los pacientes del estudio había fracasado a un



tratamiento anti-TNF anterior. Los pacientes que recibían corticoides durante la selección pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoides después de la semana 4.

En el periodo de inducción del estudio, se aleatorizó con doble ciego a 77 pacientes en una proporción de 3:2 para que recibieran tratamiento con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2; o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2. Ambos grupos recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6. Tras una enmienda al diseño del estudio, los 16 pacientes restantes inscritos en el periodo de inducción recibieron tratamiento sin enmascaramiento con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

En la semana 8, se aleatorizó de forma igualitaria y doble ciego a 62 pacientes que mostraron respuesta clínica según la puntuación Mayo parcial (PMS; definida como un descenso de PMS de  $\geq 2$  puntos y  $\geq 30\%$  desde el inicio) para recibir tratamiento de mantenimiento con adalimumab a una dosis de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, o a una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas. Previo a una enmienda al diseño del estudio, se aleatorizaron a 12 pacientes adicionales que mostraron respuesta clínica según la PMS para recibir placebo, pero no se les incluyeron en el análisis de confirmación de eficacia.

La exacerbación de la enfermedad se definió como un aumento de la PMS de al menos 3 puntos (para pacientes con una PMS de 0 a 2 en la semana 8), de al menos 2 puntos (para pacientes con una PMS de 3 a 4 en la semana 8), o de al menos 1 punto (para pacientes con una PMS de 5 a 6 en la semana 8).

Se aleatorizó a los pacientes que cumplían los criterios de exacerbación de la enfermedad en la semana 12 o después de esta para recibir una dosis de reinducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) o una dosis de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) y siguieron recibiendo su régimen de dosis de mantenimiento respectivo posteriormente.

#### Resultados de eficacia

Las variables coprimarias del estudio fueron la remisión clínica según la PMS (definida como PMS  $\leq 2$  y ninguna subpuntuación individual  $> 1$ ) en la semana 8, y la remisión clínica según la puntuación Mayo completa (FMS, Full Mayo Score) (definida como una puntuación Mayo de  $\leq 2$  y ninguna subpuntuación individual  $> 1$ ) en la semana 52 en pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según la PMS en la semana 8.

Las tasas de remisión clínica según PMS en la semana 8 de los pacientes en cada uno de los grupos de inducción doble ciego de adalimumab se presentan en la tabla 31.

**Tabla 31: Remisión clínica según PMS a las 8 semanas**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup> Máximo de 160 mg en la semana 0 y en la semana 1 N = 47</b>
Remisión clínica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

° Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes a los que les faltaban valores en la semana 8 no habían cumplido el criterio de evaluación

En la semana 52, se evaluaron la remisión clínica según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, la respuesta clínica según la FMS (definida como un descenso en la puntuación Mayo de  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  desde el inicio) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la curación mucosa según la FMS (definida como subpuntuación endoscópica Mayo de  $\leq 1$ ) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la remisión clínica según la FMS en los pacientes que presentaron remisión en la semana 8 y la proporción de sujetos que presentó remisión sin corticoides según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, de los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de adalimumab doble ciego máximo de 40 mg en semanas alternas (0,6 mg/kg) y máximo de 40 mg cada semana (0,6 mg/kg) (tabla 32).

**Tabla 32: Resultados de eficacia a las 52 semanas**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 40 mg en semanas alternas N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Máximo de 40 mg cada semana N = 31</b>
Remisión clínica en respondedores según PMS en la semana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Respuesta clínica en respondedores según PMS en la semana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Curación mucosa en respondedores según PMS en la semana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remisión clínica en pacientes en remisión según PMS en la semana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisión sin corticoides en respondedores según PMS en la semana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas <sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana <sup>c</sup> En pacientes con tratamiento concomitante de corticoides en el inicio Nota: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.		

Las variables exploratorias de eficacia adicionales fueron la respuesta clínica según el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (definido como un descenso de PUCAI de  $\geq 20$  puntos desde el inicio) y la remisión clínica según PUCAI (definida como PUCAI  $< 10$ ) en la semana 8 y en la semana 52 (Tabla 33).

**Tabla 33: Resultados de los criterios de valoración exploratorios según PUCAI**

	<b>Semana 8</b>
--	-----------------

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Máximo de 160 mg en la semana 0 y la semana 1</b> N = 47
Remisión clínica según PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Respuesta clínica según PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	<b>Semana 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup></b> <b>Máximo de 40 mg en semanas alternas</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>e</sup></b> <b>Máximo de 40 mg cada semana</b> N = 31
Remisión clínica según PUCAI para respondedores según PMS en la semana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Respuesta clínica según PUCAI para respondedores según PMS en la semana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 <sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 <sup>c</sup> Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 <sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas <sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6 Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación Nota 3: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.		

De los pacientes tratados con adalimumab que recibieron tratamiento de reinducción durante el periodo de mantenimiento, 2/6 (33%) consiguieron una respuesta clínica según FMS en la semana 52.

### Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y WPAI (Work Productivity and Activity Impairment, puntuación del deterioro de la actividad y la productividad laboral) de los grupos tratados con adalimumab.

Se observaron aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en la velocidad de crecimiento en los grupos tratados con adalimumab, y aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en el índice de masa corporal en sujetos con dosis alta de mantenimiento de un máximo de 40 mg (0,6 mg/kg) cada semana.

### *Uveítis pediátrica*

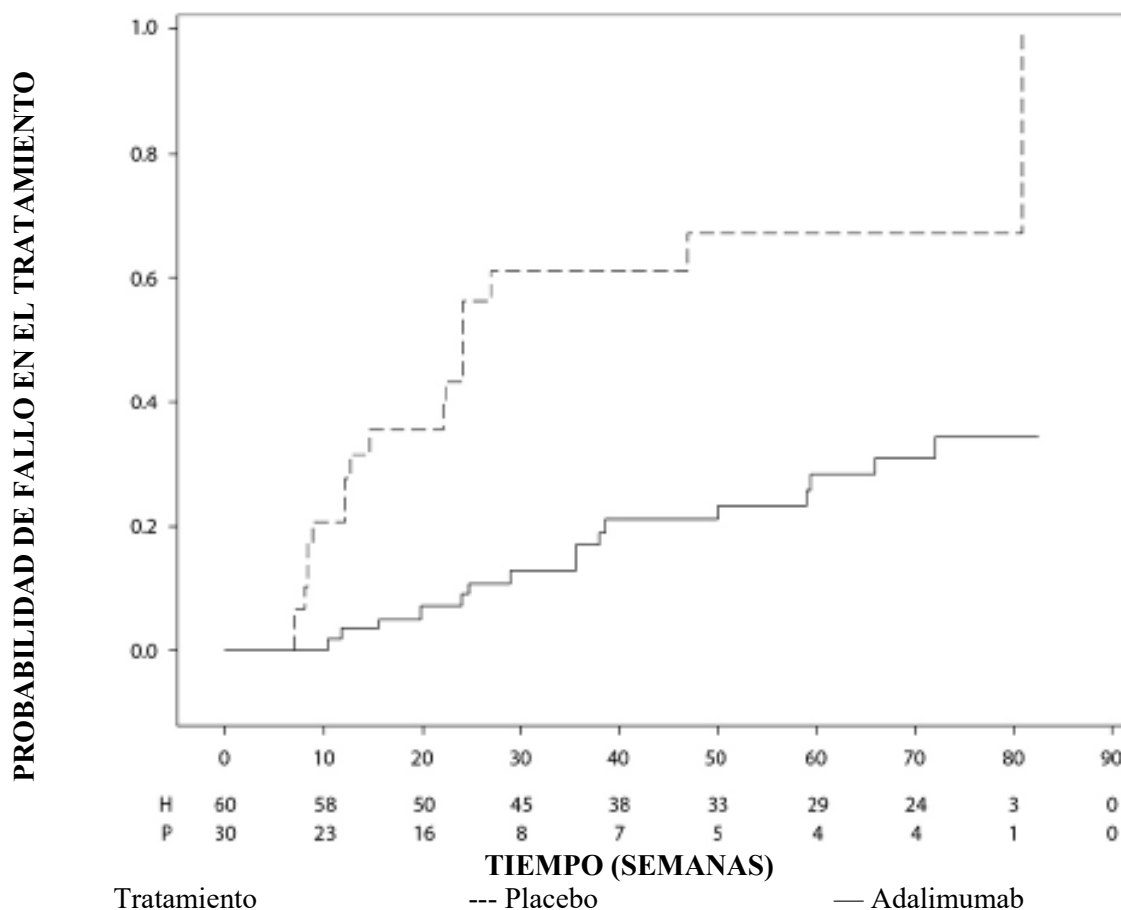
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, o 20 mg de adalimumab (si < 30 kg) o 40 mg de adalimumab (si ≥ 30 kg) en semanas alternas en combinación con su dosis basal de metotrexato.

La variable principal fue “el tiempo hasta fallo del tratamiento”. Los criterios determinantes del fallo fueron un empeoramiento o una no mejora mantenida de la inflamación ocular; una mejora parcial con desarrollo de comorbilidades oculares mantenidas; o un empeoramiento de las comorbilidades, impidiendo el uso de medicamentos concomitantes y una suspensión del tratamiento por un largo periodo de tiempo.

### Respuesta clínica

Adalimumab retrasó de forma significativa el tiempo hasta fallo del tratamiento en comparación con el placebo (ver Figura 3,  $p < 0,0001$  del log rank test). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75% respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo (HR = 0,25 [IC 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo del tratamiento en el estudio de uveítis pediátrica**



Nota: P = Placebo (Número en riesgo); H = adalimumab (Número en riesgo)

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64%, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la

administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (Vss) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96% de las plasmáticas.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado estacionario fue aproximadamente 5 µg/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 µg/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana.

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp), que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la semana 20 a la 48) fue 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a 4 años o con 4 años y un peso inferior a 15 kg dosificados con 24 mg/m<sup>2</sup> de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la semana 24) fue de 8,8 ± 6,6 µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y 11,8 ± 4,3 µg/ml con metotrexato concomitante.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la concentración media (± SD) en el punto mínimo en el estado estacionario en la semana 68 fue de 8,0 ± 4,6 µg/ml.

En pacientes adultos con psoriasis, la media de la concentración en el punto mínimo en el estado estacionario fue de 5 µg/ml durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

Tras la administración subcutánea de 0,8 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media (± SD) de las concentraciones de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 80 mg en la semana 2 se alcanzaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml en la semana 2 y la semana 4. La concentración media en el estado estacionario en la semana 12 hasta la semana 36 fue aproximadamente de 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg semanal.

La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basados en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Debido a que la exposición a adalimumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas

de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/ml durante el periodo de inducción. Con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un corte de 40 kg de peso corporal. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la dosis estándar (40/20 mg en semanas alternas) o dosis baja (20/10 mg en semanas alternas). La media ( $\pm$  SD) de la concentración sérica en el punto mínimo de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml para pacientes  $\geq 40$  kg (160/80 mg) y  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml para pacientes  $< 40$  kg (80/40 mg).

Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media ( $\pm$  SD) de la concentración en el punto mínimo de adalimumab en la semana 52 fue de  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml para el grupo de la dosis estándar y  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml para el grupo de dosis bajas. Se mantuvo la media de las concentraciones en el punto mínimo en los sujetos que continuaron el tratamiento con adalimumab en semanas alternas durante 52 semanas. Para aquellos pacientes en los que se produjo una escalada de dosis del régimen de semanas alternas a semanalmente, la media ( $\pm$  SD) de las concentraciones séricas de adalimumab en la semana 52 fueron  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg semanalmente) y  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg semanalmente).

En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2 se alcanzaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de 8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Tras la administración subcutánea de una dosis basada en el peso corporal de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, la concentración sérica media de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml en la semana 52. Para pacientes que recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica media ( $\pm$  DE) de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml en la semana 52.

En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semanas alternas comenzando en la semana 1, permitió alcanzar concentraciones medias en el estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.

La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo utilizando el modelo farmacocinético de población y la simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis asociada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años. Las exposiciones predichas indican que en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijeron una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas comparado con 40 mg cada semana (incluyendo pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescente, y pacientes pediátricos  $\geq 40$  kg con EC y CU).

#### Relación exposición-respuesta en población pediátrica

Basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ARE) se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta Ped ACR 50. La

concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta Ped ACR 50 (EC50) fue 3 µg/ml (95% IC: 1–6 µg/ml).

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriásicas crónicas graves se establecieron por PASI 75 y PGA sin lesiones o mínimas, respectivamente. PASI 75 y PGA sin lesiones o mínimas aumentó con el incremento de las concentraciones de adalimumab, ambas con un EC50 aparente de aproximadamente 4,5 µg/ml (95% IC 0,4–47,6 y 1,9–10,5, respectivamente).

### Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1 300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

### Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única, a dosis repetidas y genotoxicidad.

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal/perinatal en monos cinomolgos con dosis de 0, 30 y 100 mg/kg (9–17 monos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo ni estudios de carcinogénesis ni de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad posnatal 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**

Glutamato sódico  
Sorbitol (E420)  
Metionina  
Polisorbato 80  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar la jeringa precargada o la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

La jeringa precargada o pluma precargada de Hulio se puede almacenar a una temperatura máxima de 25 °C durante un periodo de hasta 8 semanas. La jeringa o pluma se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 8 semanas.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja automático. La jeringa se fabrica con polímero plástico de olefina cíclica con un tapón (goma de clorobutilo) y una aguja (acero inoxidable) con protector de aguja (polímero combinado de butilo/dieno y polipropileno).

Tamaños de envases de:

- 1 jeringa precargada (con dos toallitas impregnadas en alcohol)
- 2 jeringas precargadas (con dos toallitas impregnadas en alcohol)
- 4 jeringas precargadas (con cuatro toallitas impregnadas en alcohol)
- 6 jeringas precargadas (con seis toallitas impregnadas en alcohol)
- 1 jeringa precargada
- 2 jeringas precargadas
- 4 jeringas precargadas
- 6 jeringas precargadas

### Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso que contiene una jeringa precargada. La jeringa de dentro de la pluma se fabrica con polímero plástico de olefina cíclica con un tapón (goma de clorobutilo) y una aguja (acero inoxidable) con protector de aguja (polímero combinado de butilo/dieno y polipropileno).

Tamaños de envases de:

- 1 pluma precargada (con dos toallitas impregnadas en alcohol)
- 2 plumas precargadas (con dos toallitas impregnadas en alcohol)
- 4 plumas precargadas (con cuatro toallitas impregnadas en alcohol)
- 6 plumas precargadas (con seis toallitas impregnadas en alcohol)
- 1 pluma precargada
- 2 plumas precargadas
- 4 plumas precargadas
- 6 plumas precargadas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,



Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

### Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/18/1319/001 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/002 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/003 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/011  
EU/1/18/1319/012  
EU/1/18/1319/013  
EU/1/18/1319/014 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/015

### Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/18/1319/004 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/005 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/006 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/016  
EU/1/18/1319/017  
EU/1/18/1319/018  
EU/1/18/1319/019 (con toallitas impregnadas en alcohol)  
EU/1/18/1319/020

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 17 septiembre 2018  
Fecha de la última renovación: 03 agosto 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Kyowa Kirin Co., Ltd.  
Takasaki Plant  
100-1 Hagiwara-machi  
Takasaki  
Gunma  
370-0013  
Japón

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes>

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublin  
D09 C6X8  
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quater</sup>, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Hulo en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente. El programa educativo consta de una tarjeta de información para el paciente.

**La tarjeta de información para el paciente (adultos y niños)** contendrá los siguientes elementos clave:

- infecciones graves
- tuberculosis
- cáncer
- problemas del sistema nervioso
- vacunas

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR - JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 20 mg solución inyectable en jeringa precargada  
adalimumab

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 20 mg de adalimumab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene también: glutamato monosódico, sorbitol (E420), metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
1 jeringa precargada  
2 jeringas precargadas

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea

Para un solo uso.  
Para uso pediátrico.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.  
Mantener la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/009 paquete de 1  
EU/1/18/1319/010 paquete de 2

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Hulio 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.



**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**TEXTO DE LA BANDEJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 20 mg solución inyectable en jeringa precargada  
adalimumab

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Para las instrucciones de almacenamiento, consultar el prospecto.  
Para un solo uso.  
Para uso pediátrico.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Hulio 20 mg inyectable  
adalimumab  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,4 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ENVASE EXTERIOR – ENVASE INDIVIDUAL**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 40 mg/0,8 ml solución inyectable  
adalimumab

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)**

Un vial de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene también: glutamato monosódico, sorbitol (E420), metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

##### **Solución inyectable**

1 vial  
1 jeringa para inyección estéril  
1 aguja estéril  
1 adaptador para el vial estéril  
2 toallitas impregnadas en alcohol

[Texto sobre la bandeja dentro de la caja:]

Hulio  
Vial  
Jeringa para inyección  
Aguja  
Adaptador para el vial  
Prospecto  
Toallitas impregnadas en alcohol

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

Un solo uso únicamente.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Hulio 40 mg/0,8 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ENVASE EXTERIOR – MULTIENVASE DE VIALES (CON BLUE BOX)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 40 mg/0,8 ml solución inyectable  
adalimumab

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)**

Un vial de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene también: glutamato monosódico, sorbitol (E420), metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

##### **Solución inyectable**

Multienvase: 2 envases de 1 vial cada uno.

Cada envase contiene:

1 vial

1 jeringa para inyección estéril

1 aguja estéril

1 adaptador para el vial estéril

2 toallitas impregnadas en alcohol

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

Cada envase es para un solo uso únicamente.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/007 2 viales (2 envases de 1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Hulio 40 mg/0,8 ml



**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ENVASE INTERNO – MULTIENVASE DE VIALES (SIN BLUE BOX)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 40 mg/0,8 ml solución inyectable  
adalimumab

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)**

Un vial de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene también: glutamato monosódico, sorbitol (E420), metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

##### **Solución inyectable**

1 vial  
1 jeringa para inyección estéril  
1 aguja estéril  
1 adaptador para el vial estéril  
2 toallitas impregnadas en alcohol  
Forma parte de un multienvase, no se vende por separado.

[Texto sobre la bandeja dentro de la caja:]

Hulio  
Vial  
Jeringa para inyección  
Aguja  
Adaptador para el vial  
Prospecto  
Toallitas impregnadas en alcohol

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

Destinado a un solo uso.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Hulio 40 mg/0,8 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Hulio 40 mg/0,8 ml inyectable  
adalimumab  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

40 mg/0,8 ml

**6. OTROS**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR – JERINGA PRECARGADA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada  
adalimumab

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)**

Una jeringa precargada de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene también: glutamato monosódico, sorbitol (E420), metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

##### **Solución inyectable**

1 jeringa precargada, con dos toallitas impregnadas en alcohol

2 jeringas precargadas, con dos toallitas impregnadas en alcohol

4 jeringas precargadas, con cuatro toallitas impregnadas en alcohol

6 jeringas precargadas, con seis toallitas impregnadas en alcohol

1 jeringa precargada

2 jeringas precargadas

4 jeringas precargadas

6 jeringas precargadas

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

Destinado a un solo uso.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/001 paquete de 1 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/002 paquete de 2 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/003 paquete de 6 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/011 paquete de 1  
EU/1/18/1319/012 paquete de 2  
EU/1/18/1319/013 paquete de 4  
EU/1/18/1319/014 paquete de 4 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/015 paquete de 6

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Hulio 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**TEXTO DE LA BANDEJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada  
adalimumab

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Para ver información sobre el almacenamiento, consulte el prospecto.  
Para un solo uso.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Hulio 40 mg inyectable  
adalimumab  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,8 ml

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR – PLUMA PRECARGADA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada  
adalimumab

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)**

Una pluma precargada de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene también: glutamato monosódico, sorbitol (E420), metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

##### **Solución inyectable**

1 pluma precargada, con dos toallitas impregnadas en alcohol  
2 plumas precargadas, con dos toallitas impregnadas en alcohol  
4 plumas precargadas, con cuatro toallitas impregnadas en alcohol  
6 plumas precargadas, con seis toallitas impregnadas en alcohol  
1 pluma precargada  
2 plumas precargadas  
4 plumas precargadas  
6 plumas precargadas

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

Destinado a un solo uso.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.  
Mantener la pluma en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1319/004 paquete de 1 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/005 paquete de 2 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/006 paquete de 6 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/016 paquete de 1  
EU/1/18/1319/017 paquete de 2  
EU/1/18/1319/018 paquete de 4  
EU/1/18/1319/019 paquete de 4 (con toallita impregnada en alcohol)  
EU/1/18/1319/020 paquete de 6

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Hulio 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**TEXTO DE LA BANDEJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada  
adalimumab

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Para ver información sobre el almacenamiento, consulte el prospecto.  
Para un solo uso.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Hulio 40 mg inyectable  
adalimumab  
Vía subcutánea  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,8 ml

**6. OTROS**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: Información para el paciente

### Hulio 20 mg solución inyectable en jeringa precargada adalimumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento de su hijo con Hulio. Conserve, usted o su hijo, esta tarjeta de información para el paciente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Hulio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hulio
3. Cómo usar Hulio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hulio
6. Contenido del envase e información adicional
7. Cómo inyectar Hulio

#### 1. Qué es Hulio y para qué se utiliza

Hulio contiene como sustancia activa adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensas) del cuerpo.

Hulio está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- Artritis idiopática juvenil poliarticular
- Artritis asociada a entesitis
- Psoriasis pediátrica en placas
- Enfermedad de Crohn pediátrica
- Uveítis pediátrica

La sustancia activa de Hulio, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica en el cuerpo.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNF $\alpha$ , Hulio disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

#### Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que habitualmente aparece por primera vez en la infancia.

Hulio se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes a partir de los 2 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Hulio para tratar su artritis idiopática juvenil.

Su médico decidirá si Hulio deberá usarse con metotrexato o solo.

### Artritis asociada a entesitis

La artritis asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y lugares donde los tendones se unen con los huesos.

Hulio se utiliza para tratar la artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de los 6 años de edad. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Hulio para tratar su artritis asociada a entesitis.

### Psoriasis pediátrica en placas

La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

Hulio se utiliza para tratar la psoriasis en placas crónica grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para terapia tópica y fototerapias.

### Enfermedad de Crohn pediátrica

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo.

Hulio se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes de entre los 6 y los 17 años de edad.

Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

### Uveítis pediátrica

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo.

Hulio se utiliza para tratar niños con uveítis no infecciosa crónica desde los 2 años de edad con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hulio actúa reduciendo esta inflamación.

Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Hulio se utiliza para tratar:

- niños y adolescentes desde los 2 hasta los 17 años con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

## 2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hulio

### No use Hulio:

- Si su hijo es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si su hijo padece tuberculosis activa u otra infección grave (ver “Advertencias y precauciones”). En caso de que su hijo tenga síntomas de infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- Si su hijo padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si su hijo ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Hulio.

#### Reacciones alérgicas

- Si notase en su hijo una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Hulio y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

#### Infecciones

- Si su hijo padece una infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Hulio. Si no está seguro, póngase en contacto con el médico de su hijo.
- Con el tratamiento con Hulio su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si su hijo tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros microorganismos infecciosos y sepsis (septicemia) poco frecuentes.
- En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro la vida. Por esta razón es importante que en el caso de que su hijo tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga al médico. El médico de su hijo le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulio.
- Informe a su médico si su hijo vive o viaja a regiones donde las infecciones fúngicas (por ejemplo, histoplasmosis, coccidiodomicosis o blastomicosis) son muy frecuentes.
- Informe a su médico si su hijo ha tenido infecciones recurrentes u otros factores que aumenten el riesgo de infecciones.
- Su hijo y su médico deben prestar especial atención a los signos de infección mientras su hijo está siendo tratado con Hulio. Es importante que en el caso de que su hijo tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.

#### Tuberculosis (TB)

- Como se han reportado casos de tuberculosis en pacientes tratados con adalimumab, antes de comenzar el tratamiento con Hulio su médico comprobará los signos y síntomas de tuberculosis en su hijo. Esto incluirá una evaluación médica exhaustiva incluyendo el historial médico de su hijo y pruebas apropiadas de cribado (por ejemplo, radiografía del pecho y una prueba de

tuberculina). El comportamiento y resultados de estas pruebas deberían ser recogidas en la tarjeta de información para el paciente de su hijo.

- Es muy importante que le diga a su médico si su hijo ha tenido alguna vez tuberculosis o si su hijo ha estado en contacto con alguien que haya tenido tuberculosis. Si su hijo tiene tuberculosis activa, no use Hulo.
- La tuberculosis se puede desarrollar durante el tratamiento incluso si su hijo ha recibido tratamiento para la prevención de tuberculosis.
- Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de la tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, fiebre leve) o cualquier otra infección que aparezca durante o después del tratamiento.

### Virus de la hepatitis B

- Informe a su médico si su hijo es portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que él/ella podría correr riesgo de contraer el VHB. El médico de su hijo le debe realizar un análisis para el VHB. Hulo puede causar la reactivación del virus en personas portadoras del VHB. En casos raros, especialmente si su hijo está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

### Cirugía o intervención dental

- Si a su hijo le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, por favor informe a su médico de que está tomando Hulo. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulo.

### Enfermedad desmielinizante

- Si su hijo padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa de aislamiento alrededor de los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si él/ella debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hulo. Informe inmediatamente a su médico si su hijo experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

### Vacunas

- Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus que pueden causar infecciones y no deben administrarse durante el tratamiento con Hulo.
- Consulte con el médico antes de que su hijo reciba cualquier tipo de vacuna.
- Si es posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hulo.
- Si su hija recibió Hulo mientras estaba embarazada, su bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los cinco meses siguientes a la última dosis que haya recibido durante su embarazo. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Hulo de su hija durante el embarazo para que ellos puedan decidir si su bebé debe recibir alguna vacuna.

### Insuficiencia cardíaca

- Es importante que le diga al médico si su hijo ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio. Si su hijo padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Hulo, el médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. En caso de que su hijo experimente nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de sus pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

### Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o de las que contribuyen a parar las hemorragias. Su médico puede decidir si interrumpe el tratamiento. Si su hijo desarrolla fiebre persistente, ligeros hematomas o sangra fácilmente o su aspecto es pálido, llame a su médico inmediatamente.

### Cáncer

En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF $\alpha$ . Las personas con artritis reumatoide de grado más grave que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cánceres que afectan a la sangre y a la médula ósea). Si su hijo está en tratamiento con Hulio el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en algunos pacientes en tratamiento con Hulio. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o mercaptopurina. Informe al médico si su hijo está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hulio.

Además, se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Informe al médico de su hijo si aparecen nuevas zonas de piel lesionadas durante o después del tratamiento o si las marcas o zonas lesionadas existentes cambian de apariencia.

- Se han informado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF $\alpha$ . Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF $\alpha$  es adecuado.

### Enfermedad autoinmune

- En raras ocasiones el tratamiento con adalimumab podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

### **Uso de Hulio con otros medicamentos**

Informe al médico o farmacéutico si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Su hijo no debe utilizar Hulio junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept. Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de Hulio con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo.

Hulio se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de oro), corticoesteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### **Embarazo y lactancia**

- Su hija debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hulio.
- Si su hija está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Hulio debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.

- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con Hulio durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Hulio.
- Hulio puede usarse durante la lactancia.
- Si su hija utilizara Hulio durante su embarazo, su bebé puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que le diga al médico del bebé de su hija o a otros profesionales sanitarios que su hija usó Hulio durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Hulio sobre la capacidad de su hijo para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de utilizar Hulio.

### **Hulio contiene sodio y sorbitol**

Cada vial de Hulio contiene 19,1 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si el médico de su hijo le ha informado que el niño tiene intolerancia a algunas azúcares o si se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI), una afección hereditaria poco frecuente en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, hable con el médico de su hijo antes de administrar el medicamento a su hijo.

Además, este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo usar Hulio**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico o farmacéutico de su hijo. En caso de duda consulte de nuevo al médico o farmacéutico de su hijo. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hulio si su hijo necesita una dosis diferente.

### Niños y adolescentes con artritis idiopática juvenil poliarticular

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con 10 kg de peso hasta menos de 30 kg:*  
La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*  
La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Niños y adolescentes con artritis asociada a entesitis

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*  
La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*  
La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Niños o adolescentes con psoriasis en placas

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*  
La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

#### Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso menor a 40 kg:*

La posología habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el pediatra le puede prescribir a su hijo una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el pediatra puede aumentar la frecuencia de las dosis a 20 mg cada semana.

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más:*

La posología habitual es de 80 mg (como cuatro inyecciones de 20 mg en un día) inicialmente, seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el pediatra le puede prescribir a su hijo una dosis inicial de 160 mg (como ocho inyecciones de 20 mg en un día o cuatro inyecciones de 20 mg por día en dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como cuatro inyecciones de 20 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el pediatra puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

#### Niños y adolescentes con uveítis

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso menor a 30 kg:*

La dosis habitual de Hulio es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 40 mg (como dos inyecciones de 20 mg en un día) que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual recomendada. Se recomienda el uso de Hulio en combinación con metotrexato.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis habitual de Hulio es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 40 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Hulio en combinación con metotrexato.

### **Forma y vía de administración**

Hulio se inyecta bajo la piel (uso subcutáneo).

En las instrucciones de uso, se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hulio.

### **Si usa más Hulio del que debe**

Si inyecta Hulio a su hijo accidentalmente con una frecuencia superior a la normal, llame al médico de su hijo o farmacéutico e infórmele de que su hijo recibió una dosis mayor de la necesaria. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

## **Si olvidó usar Hulio**

Si olvida administrar a su hijo una inyección, debe inyectarle la siguiente dosis de Hulio tan pronto como lo recuerde. Después, se administrará a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

## **Si su hijo interrumpe el tratamiento con Hulio**

La decisión de dejar de usar Hulio debe ser discutida con el médico de su hijo. Los síntomas de su hijo pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o al farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento médico urgente.

Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses, o más, después de la última inyección de Hulio.

**Solicite atención médica de inmediato** si su hijo presenta cualquiera de los signos siguientes de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

erupción grave, urticaria;

hinchazón de la cara, manos, pies;

dificultad para respirar, tragar;

dificultad para respirar con la actividad física o tras tumbarse o hinchazón de los pies.

**Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible** si nota alguno de los siguientes efectos:

signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales;

sensación de quemazón al orinar, debilidad, cansancio o tos;

síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;

signos de cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;

signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas);

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal;
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor de huesos y músculos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);



- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones orales (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas leves (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación o hinchazón de los ojos/párpados;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematoma (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- indigestión, hinchazón y ardor
- acidez/reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- moratones;
- sarpullido con picor;
- picores, inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente (piel enrojecida y escamosa);
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (hinchazón);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización;

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;

- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer;
- linfoma (cáncer que afecta al sistema linfático);
- melanoma;
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor (sentirse tembloroso);
- neuropatía (trastorno de los nervios);
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- latido cardíaco irregular;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- cantidad excesiva de líquido alrededor del pulmón;
- inflamación del páncreas;
- dificultad para tragar;
- hinchazón de la cara (edema facial);
- inflamación de la vesícula, piedras en la vesícula;
- hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (perforación/desgarro en el intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (los síntomas tempranos incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido);
- edema facial (inflamación de la cara) asociado con reacciones alérgicas;
- erupción inflamatoria en la piel;
- síndrome similar al lupus;

- angioedema (inflamación localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;
- fallo hepático;
- empeoramiento de una erupción cutánea con debilidad muscular;
- aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

### Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Hulio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/blíster/cartonaje después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa precargada individual de Hulio a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un periodo máximo de 8 semanas - asegúrese de protegerlo de la luz. Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenar la jeringa a temperatura ambiente, **debe usarla en las siguientes 8 semanas o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa de la nevera, y la fecha después de la cual debe desechar la jeringa.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Hulio

- El principio activo es adalimumab.
- Los demás componentes son: glutamato monosódico, sorbitol, metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hulio contiene sodio y sorbitol”).

## Aspecto del producto y contenido del envase

Hulio 20 mg solución inyectable (inyección) en jeringa precargada se suministra como una solución estéril de 20 mg de adalimumab disuelto en 0,4 ml de solución amarilla amarronada transparente o ligeramente opalescente, de incolora a pálida.

La jeringa precargada de Hulio es una jeringa de plástico con un tapón y una aguja con protector de aguja. Cada envase contiene 1 o 2 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Hulio también está disponible en vial para uso pediátrico o en pluma precargada.

## Titular de la autorización de la comercialización

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublín 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

## Fabricante

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublín  
D09 C6X8  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de la comercialización:

### **België/Belgique/Belgien**

Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

### **Lietuva**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

### **България**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

### **Luxembourg/Luxemburg**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tél/Tel: 0080008250910

### **Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

### **Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

### **Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

### **Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

### **Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

### **Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ελλάδα**

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε  
Τηλ.: 0080008250910

**España**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 800 4316

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Τηλ: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

**Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Polska**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

Biocon Biologics Finland OY  
Puh/Tel: 99980008250910

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY  
Tel: 0080008250910

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Instrucciones de uso**

Lea las instrucciones con atención y sígalas paso a paso. Su médico, un integrante del personal de enfermería u otro profesional le mostrarán cómo aplicar la inyección con la jeringa precargada de Hulio. Consulte al médico o al personal de enfermería si hay algo que no entiende.

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 cuidador.

Cada jeringa precargada es de un solo uso únicamente y contiene una dosis de 20 mg de adalimumab.

No mezcle la solución de Hulio con ningún otro medicamento.

Puede resultar útil hacer anotaciones en un calendario o diario, para recordar qué días de la semana debe inyectar Hulio.

#### Antes de comenzar

Busque un lugar tranquilo con una superficie de trabajo bien iluminada, limpia y plana y reúna todos los suministros que necesitará para aplicarse la inyección.

Suministros que necesitará:

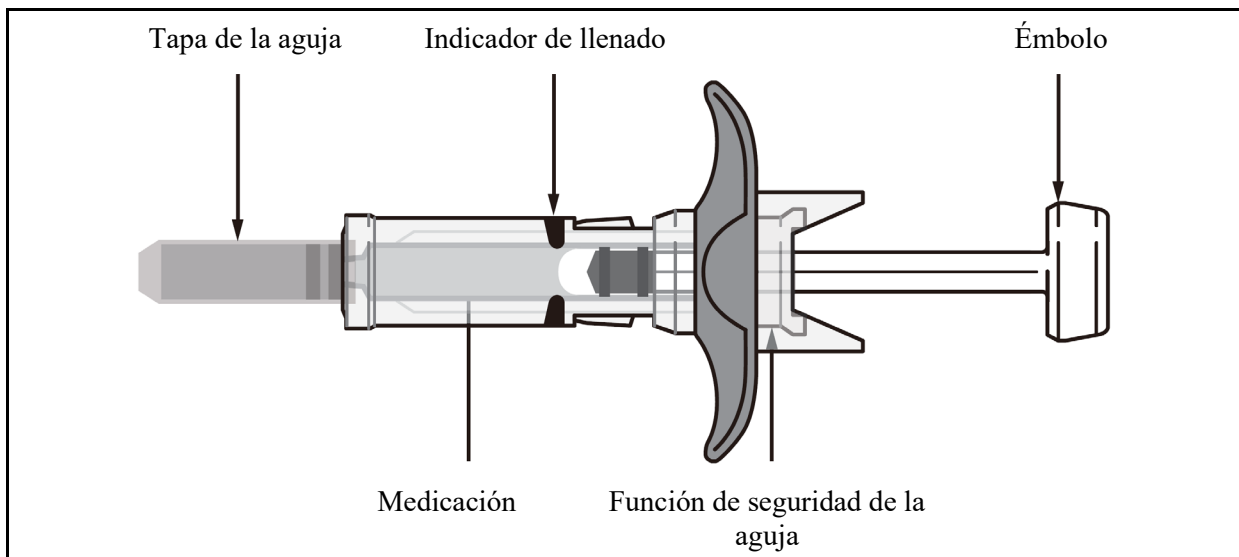
- 1 jeringa precargada
- 1 toallita impregnada en alcohol (no se incluye en la caja de Hulio)
- 1 recipiente para eliminación de objetos punzantes (no se incluye en la caja de Hulio)
- 1 gasa o algodón (no se incluye en la caja de Hulio)

Si no dispone de todos los suministros necesarios, solicítelos al personal de enfermería o al farmacéutico.

#### Preparación de la jeringa precargada

Las jeringas precargadas deben almacenarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C).

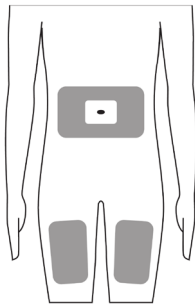
- Saque de la nevera la jeringa precargada al menos 30 minutos antes de usarla, para permitir que el contenido alcance la temperatura ambiente.
  - NO utilice ninguna fuente de calor, como un horno de microondas o agua caliente para calentar la jeringa.
  - NO vuelva a colocar la jeringa en la nevera una vez que haya alcanzado la temperatura ambiente.
- Compruebe la fecha de caducidad impresa en la jeringa.
  - NO utilice la jeringa después de la fecha de caducidad.
- Observe la jeringa para asegurarse de que el medicamento se encuentre en el indicador de llenado o cerca de él (es posible que deba agitar suavemente para ver el líquido), y de que el líquido sea transparente, incoloro y no presente partículas en suspensión.
  - NO utilice la jeringa si el medicamento no se encuentra cerca del indicador de llenado.
  - NO use la jeringa si el líquido está turbio, blanquecino o presenta partículas en suspensión.



### Pasos para la inyección

Siga con cuidado los pasos indicados a continuación cada vez que inyecte Hulio con la jeringa precargada:

#### **Paso 1: elija y prepare el lugar de inyección**



Abdomen o muslos

La jeringa precargada de Hulio se utiliza para inyección subcutánea. Debe inyectarse en el muslo o en el abdomen.

Debe rotar y cambiar el lugar de la inyección cada vez que aplique una, manteniéndose al menos a 3 cm del lugar que usó anteriormente.

Si aplica la inyección en el abdomen, elija un lugar que se encuentre, como mínimo, a 5 cm del ombligo.

- NO aplique la inyección en piel enrojecida, endurecida, amoratada o dolorida.
- NO aplique la inyección en cicatrices ni estrías.
- Si su hijo tiene psoriasis, NO aplique la inyección en un área de la piel que esté aumentada, engrosada, enrojecida ni con cicatrices ni sobre lesiones.
- NO aplique la inyección a través de la ropa. Enrolle la ropa que pueda interferir en el lugar de la inyección.

#### **Paso 2: lávese las manos**

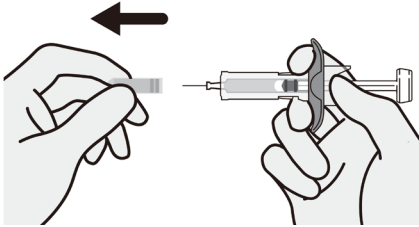
Lávese las manos con agua y jabón.

### Paso 3: prepare el lugar de inyección

Limpie la piel del lugar de inyección seleccionado con una toallita empapada en alcohol.

- Espere a que se seque, no lo sople.
- NO vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.

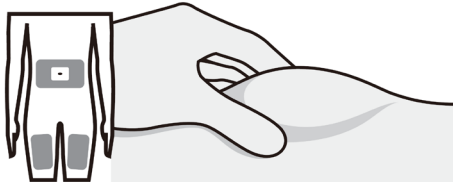
### Paso 4: destape la aguja



Retire la cubierta de la aguja de la jeringa en un solo movimiento. Es posible que salgan de la aguja algunas gotas de líquido; eso es normal. También es normal ver burbujas de aire.

- NO retire la tapa de la aguja hasta estar listo para la inyección.
- NO gire ni doble la cubierta de la aguja mientras la retira, esto podría dañar la aguja.
- NO toque ni tire del émbolo en ningún momento.
- NO vuelva a tapar ni toque la aguja con los dedos, ni deje que la aguja entre en contacto con nada.
- NO expulse las burbujas de aire.
- NO use la jeringa precargada si se ha caído después de destaparla.

### Paso 5: mantenga el lugar de la inyección pellizcado



Pellizque suavemente el lugar de la inyección para elevar la zona y sostenga la zona con firmeza.

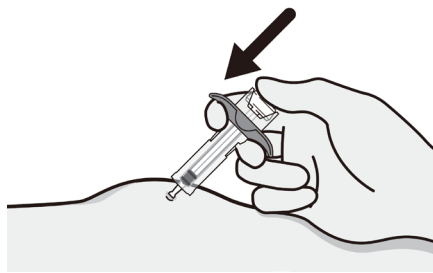
### Paso 6: inserte la aguja en el lugar



En un ángulo de 45° con respecto al lugar de la inyección, realice un movimiento similar al del lanzamiento de un dardo para insertar la aguja en el lugar.

Tenga cuidado de insertar la aguja de modo tal que no aplique la inyección en los dedos que sostienen el lugar de la inyección.

### Paso 7: inyecte Hulo



Después de insertar la aguja completamente, suelte el lugar que está pellizcando.

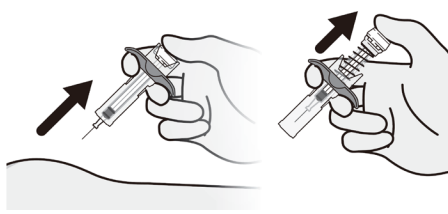
Lentamente, empuje el émbolo completamente hacia abajo hasta que **se haya inyectado todo el medicamento** y la jeringa esté vacía.

- Si el émbolo no se empuja completamente, la función de seguridad no se activará después para cubrir la aguja.
- NO mueva, gire ni rote la jeringa durante la inyección.



### **Paso 8: fin de la inyección, retire la jeringa**

Retire la jeringa del lugar de la inyección en el mismo ángulo en el que la insertó y retire el pulgar del émbolo.



Cada jeringa precargada tiene una función de seguridad, que retrae y cubre la aguja una vez liberado el émbolo. Si la aguja no se retrajo, coloque con cuidado la aguja usada en un contenedor de objetos punzantes para evitar lesiones.

Después de la inyección, si se produce un leve sangrado en el lugar de la inyección, presione la piel con una gasa o un algodón durante algunos segundos; NO frote el lugar de inyección. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con una tirita.

### **Paso 9: elimine la jeringa y la tapa**

Elimine la jeringa usada y la tapa en un contenedor para eliminación de objetos punzantes certificado.

Pida al proveedor de asistencia sanitaria instrucciones sobre cómo eliminar correctamente el contenedor de objetos punzantes lleno.

- NO vuelva a utilizar la jeringa.
- NO vuelva a tapar la aguja.
- NO deseche el contenedor para objetos punzantes en un recipiente de residuos domésticos.
- NO recicle el contenedor para eliminación de objetos punzantes usado.
- Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.



## Prospecto: información para el paciente

### Hulio 40 mg/0,8 ml solución inyectable adalimumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo/a empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante para él/ella.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento de su hijo con Hulio. Lleve la tarjeta de información para el paciente con usted en todo momento y durante 4 meses después de que su hijo reciba la última inyección de Hulio.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Hulio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hulio
3. Cómo usar Hulio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hulio
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

#### 1. Qué es Hulio y para qué se utiliza

Hulio contiene como sustancia activa adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensas) del cuerpo.

Hulio está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- artritis idiopática juvenil poliarticular en niños de 2 a 17 años;
- artritis asociada a entesitis en niños de 6 a 17 años;
- enfermedad de Crohn pediátrica en niños de 6 a 17 años;
- psoriasis en placas en niños de 4 a 17 años;
- hidradenitis supurativa en adolescentes de 12 a 17 años;
- colitis ulcerosa en niños de 6-17 años;
- uveítis no infecciosa crónica que afecta a la parte anterior del ojo en niños de 2 a 17 años.

La sustancia activa de Hulio, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica en el cuerpo.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNF $\alpha$ , Hulio disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

#### Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son unas enfermedades inflamatorias de las articulaciones que habitualmente aparece por primera vez en la infancia.

Hulio se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Hulio para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular o la artritis asociada a entesitis.

#### Enfermedad de Crohn pediátrica

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo.

Hulio se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Su hijo habrá recibido primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de su enfermedad de Crohn.

#### Psoriasis pediátrica en placas

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar a las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmunitario del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

Hulio se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido bien, o no sean buenos candidatos para terapia tópica y con luz UV.

#### Hidradenitis supurativa en adolescentes

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos dolorosos (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Hulio se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adolescentes a partir de 12 años de edad. Hulio puede reducir el número de nódulos y abscesos que tiene, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Los pacientes pueden haber recibido primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, los pacientes recibirán Hulio.

#### Colitis ulcerosa pediátrica

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. Hulio se utiliza para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Puede que primero le receten a su hijo/a otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo/a recibirá Hulio para reducir los signos y los síntomas de su enfermedad.

#### Uveítis no infecciosa crónica que afecta a la parte anterior del ojo

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o a la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hulio actúa reduciendo esta inflamación.

Hulio se utiliza en niños y adolescentes desde los 2 hasta los 17 años para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

## **2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Hulio**

### **No use Hulio**

- Si su hijo es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si su hijo padece una infección grave, incluyendo tuberculosis (ver “Advertencias y precauciones”). En caso de que su hijo tenga síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico. Si su hijo padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si su hijo ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Hulio.

#### Reacciones alérgicas

Si notase en su hijo una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, no inyecte más Hulio y póngase en contacto con el médico de su hijo inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

#### Infecciones

Si su hijo padece una infección, incluyendo las crónicas o una infección en una parte del cuerpo (p. ej., una úlcera en la pierna), consulte al médico de su hijo antes de comenzar el tratamiento con Hulio. Si no está seguro, póngase en contacto con el médico de su hijo.

Con el tratamiento con Hulio su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si su hijo tiene problemas de pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros microorganismos infecciosos y sepsis (septicemia) poco frecuentes. En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro la vida. Por esta razón es importante que en el caso de que su hijo tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga al médico. El médico de su hijo le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulio.

#### Tuberculosis (TB)

Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, el médico examinará a su hijo en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Hulio. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo la historia médica de su hijo y pruebas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en la tarjeta de información para el paciente de su hijo. Es muy importante que informe a su médico si su hijo ha padecido tuberculosis o si ha estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si su hijo ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con el médico de su hijo.

#### Infección recurrente/contraída en viajes

Informe al médico de su hijo si reside o viaja por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis sean comunes.

Informe al médico de su hijo si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

## Virus de la hepatitis B

Informe a su médico si su hijo es portador del virus de la hepatitis B (VHB), si él/ella ha tenido infecciones activas con VHB o si piensa que él/ella podría correr riesgo de contraer el VHB. El médico de su hijo le hará a él/ella un análisis para el VHB. Adalimumab puede causar la reactivación de la infección por VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si su hijo está tomando otros medicamentos que supriman el sistema inmunitario, la reactivación de la infección por VHB puede poner en peligro su vida.

## Intervención quirúrgica o dental

Si a su hijo le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está tomando Hulio. El médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulio.

## Enfermedad desmielinizante

Si su hijo padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa aislante que rodea a los nervios), como la esclerosis múltiple, el médico de su hijo decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hulio. Informe inmediatamente al médico si su hijo experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

## Vacunas

Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus que causan enfermedades y no deben administrarse durante el tratamiento con Hulio.

Consulte con el médico antes de que a su hijo le administren cualquier tipo de vacuna.

Se recomienda que, en la medida de lo posible, los niños reciban todas las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hulio.

Si recibió Hulio mientras estaba embarazada, su bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hulio durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su bebé debe recibir alguna vacuna.

## Insuficiencia cardiaca

Es importante que le diga al médico si su hijo ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio. Si su hijo padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hulio, el médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. En caso de que su hijo experimente nuevos síntomas de insuficiencia cardiaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de sus pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

## Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que luchan contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si su hijo tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente al médico de su hijo. El médico de su hijo puede decidir la interrupción del tratamiento.

## Cáncer

En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF $\alpha$ . Las personas con artritis reumatoide de grado más

grave que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cánceres que afectan a la sangre y a la médula ósea). Si su hijo está en tratamiento con Hulio el riesgo de padecer linfoma (cáncer que afecta al sistema linfático), leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en algunos pacientes en tratamiento con Hulio. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o mercaptopurina. Informe al médico si su hijo está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hulio.

Además, se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Informe al médico de su hijo si aparecen nuevas zonas de piel lesionadas durante o después del tratamiento o si las marcas o zonas lesionadas existentes cambian de apariencia. Se han informado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF $\alpha$ . Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF $\alpha$  es adecuado.

### Enfermedad autoinmune

- En raras ocasiones el tratamiento con adalimumab podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

### **Otros medicamentos y Hulio**

Informe al médico o farmacéutico si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Su hijo no debe utilizar Hulio junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept. Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de Hulio con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo.

Hulio se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxiclороquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de oro), corticoesteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### **Embarazo y lactancia**

- Su hija debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después de su último tratamiento con Hulio.
- Si su hija está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Hulio debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hulio puede usarse durante la lactancia.
- Si su hija utilizara Hulio durante su embarazo, su bebé puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que le diga al médico del bebé de su hija o a otros profesionales sanitarios que su hija usó Hulio durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”.

## Conducción y uso de máquinas

La influencia de Hulio sobre la capacidad de su hijo para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hulio.

## Hulio contiene sodio y sorbitol

Cada vial de Hulio contiene 38,2 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si el médico de su hijo le ha informado que el niño tiene intolerancia a algunas azúcares o si se le ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI), una afección hereditaria poco frecuente en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, hable con el médico de su hijo antes de administrar el medicamento a su hijo.

Además, este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo usar Hulio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico o farmacéutico de su hijo. En caso de duda consulte de nuevo al médico o farmacéutico de su hijo. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hulio si su hijo necesita una dosis diferente.

### Niños y adolescentes con artritis idiopática juvenil poliarticular

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con 10 kg de peso hasta menos de 30 kg:*  
La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*  
La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Niños y adolescentes con artritis asociada a entesitis

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*  
La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*  
La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso menor a 40 kg:*  
La posología habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el pediatra le puede prescribir a su hijo una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el pediatra puede aumentar la frecuencia de las dosis a 20 mg cada semana.

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más:*  
La posología habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, el pediatra le puede prescribir a su hijo una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el pediatra puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

#### Niños o adolescentes con psoriasis en placas

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

#### Adolescentes con hidradenitis supurativa en adolescentes (de 12 a 17 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el pediatra puede aumentarla a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

Se recomienda que su hijo utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas durante el tratamiento con Hulio.

#### Niños y adolescentes con colitis ulcerosa

*Niños y adolescentes desde 6 años con un peso inferior a 40 kg*

La dosis habitual de Hulio es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguida de una dosis de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 40 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

*Niños y adolescentes desde 6 años con un peso de 40 kg o superior*

La dosis habitual de Hulio es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) inicialmente, seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 80 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

#### Niños y adolescentes con uveítis crónica no infecciosa

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso menor a 30 kg:*

La dosis habitual de Hulio es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual recomendada.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis habitual de Hulio es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual.



Para los pacientes a los que se administra una dosis completa de 40 mg de Hulio, también se encuentran disponibles en la farmacia una pluma precargada de 40 mg y una jeringa precargada de 40 mg.

### **Forma y vía de administración**

Hulio se inyecta bajo la piel (uso subcutáneo).

En las instrucciones de uso, se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hulio.

### **Si usa más Hulio del que debe**

Si inyecta Hulio a su hijo accidentalmente con una frecuencia superior a la normal, llame al médico de su hijo o farmacéutico e infórmele de que su hijo recibió una dosis mayor de la necesaria. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

### **Si olvidó usar Hulio**

Si olvida administrar a su hijo una inyección, debe inyectarle la siguiente dosis de Hulio tan pronto como lo recuerde. Después, se administrará a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

### **Si su hijo interrumpe el tratamiento con Hulio**

La decisión de dejar de usar Hulio debe ser discutida con el médico de su hijo. Los síntomas de su hijo pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o al farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento médico urgente.

Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses, o más, después de la última inyección de Hulio.

**Solicite atención médica de inmediato** si su hijo presenta cualquiera de los signos siguientes de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

erupción grave, urticaria;

hinchazón de la cara, manos, pies;

dificultad para respirar, tragar;

dificultad para respirar con la actividad física o tras tumbarse o hinchazón de los pies;

aspecto pálido, mareos, fiebre persistente, hematomas o sangrado con mucha facilidad.

**Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible** si nota alguno de los siguientes efectos:

signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales;

sensación de quemazón al orinar, debilidad, cansancio o tos;

síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;

signos de cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;

signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):  
reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);  
infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, infección de garganta, neumonía);  
valores anormales en sangre;  
dolor de cabeza;  
dolor abdominal;  
náuseas y vómitos;  
sarpullido;  
dolor en huesos y músculos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):  
infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);  
infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);  
infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);  
infección de oído;  
infecciones orales (incluyendo infección dental y dolor frío);  
infecciones en el sistema reproductor;  
infección del tracto urinario;  
infecciones por hongos;  
infección en las articulaciones;  
tumores benignos;  
cáncer de piel;  
reacciones alérgicas leves (incluyendo alergia estacional);  
deshidratación;  
cambios de humor (incluyendo depresión);  
ansiedad;  
dificultad para dormir;  
alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;  
migraña;  
compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);  
alteraciones visuales;  
inflamación o hinchazón de los ojos/párpados;  
vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);  
sensación de pulso acelerado;  
alta presión sanguínea;  
rubor;  
hematoma (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos);  
tos;  
asma;  
dificultad para respirar;  
hemorragia gastrointestinal;  
indigestión, hinchazón y ardor;  
acidez/reflujo ácido;  
síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);  
moratones;  
sarpullido con picor;  
picores, inflamación de la piel (incluido el eccema);  
rotura de uñas de las manos y los pies;  
aumento de la transpiración;  
pérdida de pelo;

psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente (piel enrojecida y escamosa);  
espasmos musculares;  
sangre en orina;  
problemas renales;  
dolor de pecho;  
edema (hinchazón);  
fiebre;  
disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;  
cicatrización lenta de heridas.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);  
infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);  
infecciones del ojo;  
infecciones bacterianas;  
diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);  
melanoma;  
linfoma (cáncer que afecta al sistema linfático);  
alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es la sarcoidosis);  
vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);  
temblor (sentirse tembloroso);  
neuropatía (lesión de nervio);  
derrame cerebral;  
pérdida de oído, zumbidos;  
latido cardíaco irregular;  
enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);  
embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);  
cantidad excesiva de líquido alrededor del pulmón;  
inflamación del páncreas;  
dificultad para tragar;  
inflamación de la vesícula, piedras en la vesícula;  
hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);  
sudores nocturnos;  
cicatrices;  
crisis muscular anormal;  
lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);  
interrupciones del sueño;  
impotencia;  
inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);  
reacción alérgica grave con shock;  
esclerosis múltiple;  
alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);  
ataque al corazón (el corazón deja de latir);  
fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);  
perforación intestinal (perforación/desgarro intestinal);  
hepatitis (inflamación del hígado);  
reactivación del virus de la hepatitis B;  
hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);  
vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);

síndrome de Stevens-Johnson;  
edema facial (inflamación de la cara) asociado con reacciones alérgicas;  
erupción inflamatoria en la piel;  
síndrome similar al lupus;  
angioedema (inflamación localizada de la piel)  
reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):  
linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro);  
carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);  
sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano  
8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color  
púrpura;  
fallo hepático;  
empeoramiento de una erupción cutánea con debilidad muscular;  
aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través [del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Hulio**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta/caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Hulio**

- El principio activo es adalimumab
- Los demás componentes son: glutamato monosódico, sorbitol, metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hulio contiene sodio y sorbitol”).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Hulio 40 mg solución inyectable (inyección) en viales se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución amarilla amarronada transparente o ligeramente opalescente, de incolora a pálida.

El vial de Hulio es un vial de vidrio con tapón de goma. Hulio se suministra en envases de 1 o 2 cajas. Cada caja contiene 1 vial, 1 jeringa estéril para inyección, 1 aguja estéril, 1 adaptador estéril para el vial y 2 toallitas empapadas en alcohol.

Hulio está disponible en jeringa precargada o en pluma precargada.

### **Titular de la autorización de la comercialización**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

### **Fabricante**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublin  
D09 C6X8  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de la comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

#### **Lietuva**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

#### **България**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tél/Tel: 0080008250910

#### **Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

#### **Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

#### **Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

#### **Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

#### **Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

#### **Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

#### **Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

#### **Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

#### **Ελλάδα**

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε  
Τηλ.: 0080008250910

#### **Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

#### **España**

#### **Polska**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 800 4316

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Τηλ: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

Biocon Biologics Finland OY  
Puh/Tel: 99980008250910

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY  
Tel: 0080008250910

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Instrucciones de uso**

Lea las instrucciones con atención y sígalas paso a paso. El médico de su hijo, un integrante del personal de enfermería y otro profesional sanitario le mostrarán cómo preparar la inyección y administrarla a su hijo. También le indicarán cuál es la cantidad (volumen) prescrita.

No intente ponerle la inyección a su hijo antes de tener la seguridad de haber entendido cómo debe hacerlo. Después de un periodo adecuado de entrenamiento, puede autoinyectarse u otra persona le puede administrar la inyección, por ejemplo un familiar o un cuidador.

Cada vial contiene una dosis de 40 mg de adalimumab.

No mezcle ningún otro medicamento en la misma jeringa o el mismo vial con la solución de Hulo.

Puede resultar útil hacer anotaciones en un calendario o diario, para recordar qué días debe inyectar Hulo.

### Antes de comenzar

Asegúrese de conocer la cantidad prescrita. Si no la conoce, PARE AQUÍ y consulte al médico de su hijo.

Busque un lugar tranquilo con una superficie de trabajo bien iluminada, limpia y plana y reúna todos los suministros que necesitará para aplicar la inyección.

Suministros que necesitará:

1 caja de viales de Hulio para uso pediátrico

1 recipiente para eliminación de objetos punzantes (no se incluye en la caja de Hulio)

1 gasa o algodón (no se incluye en la caja de Hulio)

Si no dispone de todos los suministros necesarios, solicítelos al personal de enfermería o al farmacéutico.

### Preparación de la inyección de Hulio

Cada una de las cajas de viales de Hulio contiene:

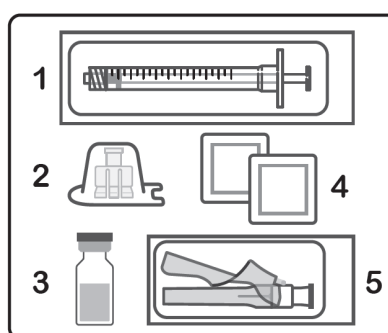
1 jeringa (1)

1 adaptador para el vial (2)

1 vial de solución de Hulio (3)

2 toallitas impregnadas en alcohol (4)

1 aguja (5)



Los envases de Hulio deben almacenarse en la nevera (entre 2 y 8 °C) hasta que sea necesario usarlos. Saque de la nevera una sola caja al menos 30 minutos antes de usarlo, para permitir que el contenido alcance la temperatura ambiente. Si hay una segunda caja en el envase de Hulio para una futura inyección, colóquela de nuevo en el frigorífico inmediatamente.

- NO utilice ninguna fuente de calor, como un horno de microondas o agua caliente para calentar el vial.
- NO vuelva a colocar el vial en el frigorífico una vez que haya alcanzado la temperatura ambiente.

Compruebe la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del vial.

- NO utilice el vial después de la fecha de caducidad.

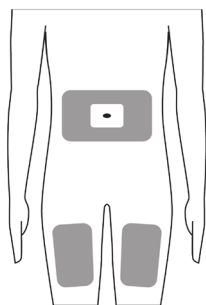
Compruebe que la solución del vial sea transparente, incolora y que no tenga partículas.

- NO use el vial si la solución es turbia, blanquecina o presenta partículas en suspensión.

## Pasos para la inyección

Siga con cuidado los pasos indicados abajo, cada vez que inyecte Hulio:

### **Paso 1: elija y prepare el lugar de inyección**



Abdomen o muslos

Hulio se administra mediante inyección subcutánea. Debe inyectarse en el muslo o en el abdomen.

Debe rotar y cambiar el lugar de la inyección cada vez que aplique una, manteniéndose al menos a 3 cm del lugar que usó anteriormente.

Si aplica la inyección en el abdomen, elija un lugar que se encuentre, como mínimo, a 5 cm del ombligo.

NO aplique la inyección en piel enrojecida, endurecida, amoratada o dolorida.

NO aplique la inyección en cicatrices ni estrías.

Si su hijo tiene psoriasis, NO aplique la inyección en un área de la piel que esté elevada, engrosada, enrojecida ni con cicatrices ni sobre lesiones.

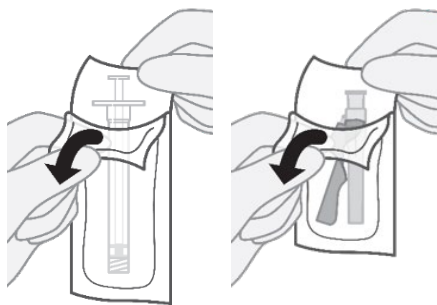
NO aplique la inyección a través de la ropa. Enrolle la ropa que pueda interferir en el lugar de la inyección.

### **Paso 2: lávese las manos**

Lávese las manos meticulosamente con agua y jabón.

## Preparación de la dosis de Hulio inyectable

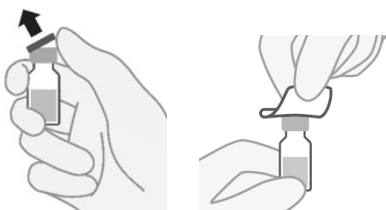
### **Paso 3: abra parcialmente el envase de la jeringa y la aguja**



Despegue parcialmente el envase de la jeringa por el extremo más cercano al émbolo blanco. Despegue el plástico transparente lo justo para exponer el émbolo blanco, SIN sacar la jeringa del envase.

Despegue parcialmente el envase de la aguja por el extremo más cercano al conector amarillo de la aguja. Despegue el plástico transparente lo justo para exponer el conector amarillo, pero NO saque la jeringa del envase.

### **Paso 4: destape el vial y limpie el tapón del vial**



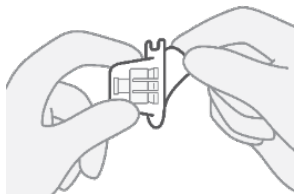
Retire la tapa de plástico blanca del vial para exponer el tapón del mismo.

Utilice una de las toallitas para limpiar el tapón del vial y luego coloque el vial sobre una superficie plana.

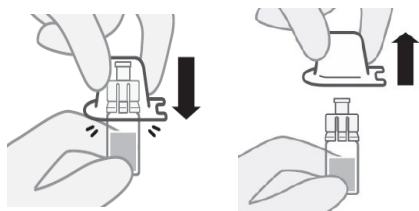
NO toque el tapón del vial después de haberlo limpiado con la toallita.



### Paso 5: conecte el adaptador para el vial al vial



Despegue la cubierta del envase del adaptador del vial pero NO saque el adaptador del envase.

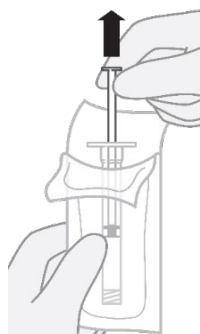


Manteniendo el adaptador para el vial en el envase transparente, conéctelo al tapón del vial empujándolo contra el vial hasta encajarlo en su lugar.

Cuando esté seguro de que el adaptador está fijado al vial, retire el envase.

Coloque con cuidado el vial y el adaptador conectados sobre una superficie de trabajo plana. Tenga cuidado de que no se caiga,

### Paso 6: empuje el émbolo a la dosis + 0,1 ml

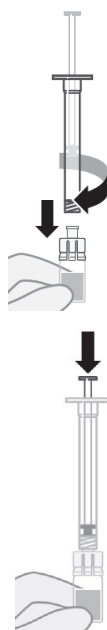


Mantenga la jeringa en el envase y tire LENTAMENTE del émbolo blanco hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescrita (por ejemplo, si la dosis prescrita es de 0,5 ml, tire del émbolo blanco hasta 0,6 ml).

NO tire del émbolo blanco hasta sacarlo completamente de la jeringa.

Si el émbolo blanco se sacara fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte con su proveedor de Húlio para que se la reemplace. NO intente reinsertar el émbolo blanco.

### Paso 7: conecte la jeringa al adaptador para el vial y empuje el émbolo



Sujete la jeringa por el área graduada y retírela del envase.

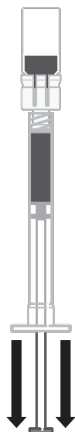
NO sostenga la jeringa por el émbolo blanco.

Inserte la punta de la jeringa en el adaptador para el vial y enrósquela girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede firme.

NO enrosque de más.

Empuje el émbolo blanco hacia abajo hasta el final. Este paso es importante para conseguir la dosis adecuada.

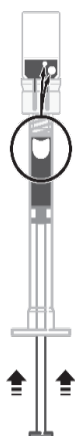
**Paso 8: empuje el émbolo para extraer la dosis + 0,1 ml**



Mantenga presionado el émbolo e invierta la posición de la jeringa y el vial conectados.

Tire SUAVEMENTE del émbolo para extraer la solución Hulio nuevamente a la jeringa. Tire del émbolo blanco hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescrita (por ejemplo, si la dosis prescrita es de 0,5 ml, tire del émbolo blanco hasta 0,6 ml).

El volumen correspondiente a la dosis prescrita se determinará posteriormente.



Si hay burbujas de aire en la jeringa, empuje el émbolo completamente hacia el final para empujar la solución de nuevo al vial.

Repita este paso para extraer la solución nuevamente a la jeringa, tirando SUAVEMENTE del émbolo.

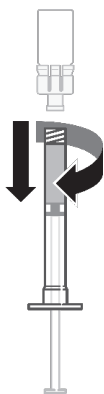
Si vuelve a observar burbujas de aire en la solución, puede repetir este paso hasta 3 veces.

NO sostenga la jeringa por el émbolo.

NO agite la jeringa.

Si el émbolo blanco se sacara fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte con su proveedor de Hulio para que se la reemplace. NO intente reinsertar el émbolo blanco.

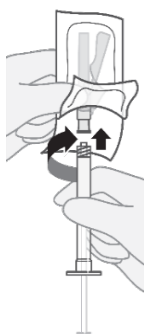
**Paso 9: desconecte la jeringa del adaptador para el vial y conecte la aguja**



Para retirar el adaptador para el vial, gírelo para quitarlo de la jeringa.

NO toque la parte superior de la jeringa.

NO sostenga la jeringa por el émbolo blanco.

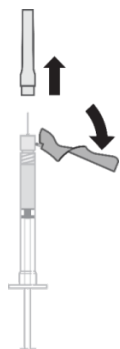


Para conectar la aguja a la jeringa, inserte la punta de la jeringa en el conector amarillo para la jeringa que se encuentra en la aguja. Gire la jeringa hasta que la aguja quede conectada de manera firme.

Una vez que la jeringa esté conectada de manera firme a la aguja, retire el embalaje transparente de la aguja.

## Preparación de la dosis

### **Paso 10: tire de la cubierta rosa de la aguja y retire la tapa**



Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba.  
Tire hacia abajo de la cubierta rosa de la aguja y retire la tapa de la aguja tirando de ella hacia arriba. NO gire la tapa de la aguja.

NO toque la aguja.  
NO coloque de nuevo la cubierta de la aguja sobre la aguja una vez que la haya quitado.

### **Paso 11: compruebe y establezca la dosis prescrita**

Sujete la jeringa a nivel de sus ojos con la aguja apuntando hacia arriba para ver la cantidad de solución claramente.

Vuelva a consultar la receta del médico para comprobar que la cantidad indicada es correcta.  
Empuje el émbolo cuidadosamente hasta que la jeringa contenga la cantidad prescrita de medicación. El excedente de solución puede salir de la aguja mientras empuja el émbolo hacia dentro. Tenga cuidado de que un chorro de la solución no entre en contacto con sus ojos.  
Coloque la jeringa con cuidado sobre una superficie plana y limpia.

NO limpie la aguja ni la jeringa.

## Inyección de Hulio

### **Paso 12: prepare el lugar de inyección**

Limpie la piel del lugar de inyección seleccionado con una nueva toallita empapada en alcohol.  
Espere a que la piel se seque, no la sople.  
NO vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.

### **Paso 13: pellizque el lugar de inyección**

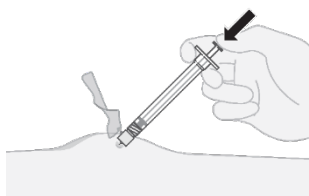


Pellizque suavemente la zona de piel limpia y sujétela con firmeza.



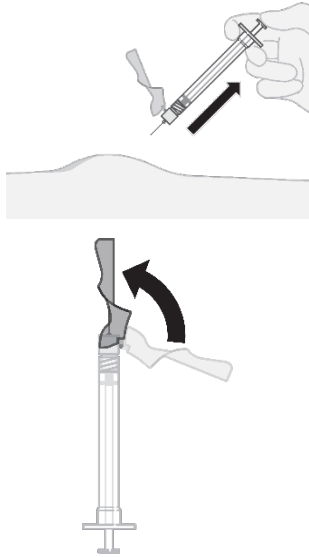
En un ángulo de 45° con respecto al lugar de la inyección, realice un movimiento corto y rápido, e introduzca toda la aguja en la piel.

### **Paso 14: empuje el émbolo para inyectar la solución**



Suelte la zona de piel que estaba pellizcando.  
Empuje el émbolo para inyectar la solución Hulio hasta que la jeringa esté vacía.

**Paso 15: fin de la inyección, retire la jeringa, coloque la cubierta de la aguja**



Cuando la jeringa esté vacía, retírela de la piel. Después de la inyección, si se produce un leve sangrado en el lugar de la inyección, presione el lugar de la inyección con una gasa o un algodón durante algunos segundos.

NO frote el lugar de inyección.

Empuje cuidadosamente la cubierta rosa de la aguja sobre la aguja, y encájela en su lugar. Coloque la jeringa con la aguja cubierta sobre la superficie de trabajo.

NO coloque de nuevo la cubierta transparente de la aguja.

**Eliminación de los materiales**

**Paso 16: elimine la jeringa y la aguja**

Cada vial, jeringa, adaptador para el vial y aguja es de un solo uso. NUNCA deben reutilizarse.

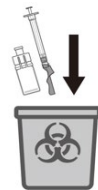
Coloque la jeringa, la aguja, el vial y el adaptador para el vial usados en un recipiente para eliminación de objetos punzantes después de usarlos.

NO deseche el contenedor para objetos punzantes en un recipiente de residuos domésticos.

NO recicle el contenedor para eliminación de objetos punzantes usado.

Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Tire a la basura de su casa el resto de artículos y los envases vacíos.



## Prospecto: información para el paciente

### Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada adalimumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Hulio. Lleve la tarjeta de información para el paciente con usted en todo momento y durante 4 meses después de que se le inyecte Hulio.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Hulio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hulio
3. Cómo usar Hulio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hulio
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

#### 1. Qué es Hulio y para qué se utiliza

Hulio contiene como sustancia activa adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensas) del cuerpo.

Hulio está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- artritis reumatoide;
- artritis idiopática juvenil poliarticular;
- artritis asociada a entesitis;
- espondilitis anquilosante;
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante;
- artritis psoriásica;
- psoriasis;
- hidradenitis supurativa;
- enfermedad de Crohn;
- colitis ulcerosa;
- uveítis no infecciosa en adultos y niños.

La sustancia activa de Hulio, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica en el cuerpo.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNF $\alpha$ , Hulio disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

### Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hulio se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para tratar la artritis reumatoide.

Hulio también puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva sin tratamiento previo con metotrexato.

Hulio puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

Habitualmente Hulio se usa junto con metotrexato. Si su médico considera que el metotrexato no es apropiado, Hulio puede administrarse solo.

### Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son unas enfermedades inflamatorias de las articulaciones que habitualmente aparece por primera vez en la infancia.

Hulio se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular o la artritis asociada a entesitis.

### Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante son enfermedades inflamatorias que afectan a la columna vertebral.

Hulio se utiliza para tratar la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante en adultos. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

### Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones asociada con la psoriasis.

Hulio se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Hulio puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

### Psoriasis en placas en adultos y niños

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar a las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

Hulio se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Hulio también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido bien, o no sean buenos candidatos para terapia tópica y con luz UV.

#### Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos dolorosos (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Hulio se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Hulio puede reducir el número de nódulos y abscesos que tiene, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio.

#### Enfermedad de Crohn en adultos y niños

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo.

Hulio se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

#### Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Hulio se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

#### Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o a la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hulio actúa reduciendo esta inflamación.

Hulio se utiliza para tratar a:

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo;
- niños y adolescentes desde los 2 hasta los 17 años para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hulio**

### **No use Hulio**

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis (ver “Advertencias y precauciones”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.

- Si padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Hulio.

### Reacciones alérgicas

Si tiene una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa las inyecciones de Hulio y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

### Infecciones

Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o una infección en una parte del cuerpo (p. ej., una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Hulio. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

Con el tratamiento con Hulio podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene afectados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros microorganismos infecciosos y sepsis (septicemia) poco frecuentes. En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro la 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. El médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulio.

### Tuberculosis (TB)

Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Hulio. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y pruebas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas deben anotarse en su tarjeta de información para el paciente. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

### Infección recurrente/contraída en viajes

Informe al médico si reside o viaja por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis sean comunes.

Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

### Virus de la hepatitis B

Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con infección por VHB activa o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le realizará un análisis para el VHB. Adalimumab puede causar la reactivación de la infección por VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, la reactivación de la infección por VHB puede poner en peligro su vida.



### Personas de más de 65 años

Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Hulio. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Hulio. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

### Intervención quirúrgica o dental

Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está usando Hulio. El médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulio.

### Enfermedad desmielinizante

Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa aislante que rodea a los nervios), como la esclerosis múltiple, el médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hulio. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

### Vacunas

Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus que causan enfermedades y no deben administrarse durante el tratamiento con Hulio.

Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna.

Se recomienda que, en la medida de lo posible, los niños reciban todas las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hulio.

Si recibió Hulio mientras estaba embarazada, su bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hulio durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

### Insuficiencia cardíaca

Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Hulio, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

### Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que luchan contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

### Cáncer

En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF $\alpha$ . Las personas con artritis reumatoide de grado más grave que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (cáncer que afecta al sistema linfático) y leucemia (cánceres que afectan a la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hulio el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de

linfoma específico y grave en algunos pacientes en tratamiento con Hulio. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hulio.

Además, se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Informe al médico si aparecen nuevas zonas de piel lesionadas durante o después del tratamiento o si las marcas o zonas lesionadas existentes cambian de apariencia.

Se han informado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF $\alpha$ . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF $\alpha$  es adecuado en su caso.

### Enfermedad autoinmune

En raras ocasiones el tratamiento con adalimumab podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

### **Niños y adolescentes**

No administre Hulio a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y uveítis crónica no infecciosa.

No administre Hulio a niños menores de 6 años con artritis asociada a entesitis y enfermedad de Crohn.

No administre Hulio a niños menores de 4 años con psoriasis en placas.

No administre Hulio a niños menores de 12 años con hidradenitis supurativa.

No utilice la jeringa precargada de 40 mg si se recomiendan dosis diferentes de 40 mg.

### **Otros medicamentos y Hulio**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No debe utilizar Hulio junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept. Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de Hulio con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Hulio se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de oro), corticoesteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### **Embarazo y lactancia**

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hulio.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Hulio debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hulio puede usarse durante la lactancia.
- Si utilizó Hulio durante su embarazo, su bebé puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.

- Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Hulio durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Hulio sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hulio.

### **Hulio contiene sodio y sorbitol**

Cada jeringa precargada de Hulio contiene 38,2 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si el médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de administrarse el medicamento (o de administrárselo al niño).

Además, este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo usar Hulio**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hulio si su hijo necesita una dosis diferente.

### Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.

La dosis normal en adultos con estas enfermedades es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única.

En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hulio. Si su médico determina que el metotrexato no es apropiado, Hulio puede administrarse solo.

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hulio, su médico puede decidir darle 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

### Niños y adolescentes con artritis idiopática juvenil poliarticular

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con 10 kg de peso hasta menos de 30 kg:*

La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Niños y adolescentes con artritis asociada a entesitis

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*

La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Adultos con psoriasis

La posología normal en adultos con psoriasis consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hulio durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

### Niños o adolescentes con psoriasis en placas

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

### Adultos con hidradenitis supurativa

La pauta de dosificación habitual para la hidradenitis supurativa es de una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, según se lo haya recetado su médico.

Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

### Adolescentes con hidradenitis supurativa en adolescentes de 12 a 17 años de edad, con un peso de al menos 30 kg

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 80 mg (2 inyecciones de 40 mg en un día), seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el pediatra puede aumentarla a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

Se recomienda que su hijo utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

### Adultos con enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere un efecto más rápido, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

### Niños o adolescentes con enfermedad de Crohn

*Niños o adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso inferior a 40 kg:*

La posología habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 20 mg cada semana.

*Niños o adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más:*

La posología habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que necesitan una dosis inferior a 40 mg deben usar la presentación de jeringa precargada con 20 mg de solución inyectable o la de vial de 40 mg de Hulio.

#### Adultos con colitis ulcerosa

La posología normal en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

#### Niños y adolescentes con colitis ulcerosa

*Niños y adolescentes desde 6 años con un peso inferior a 40 kg*

La dosis habitual de Hulio es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguida de una dosis de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 40 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

*Niños y adolescentes desde 6 años con un peso de 40 kg o superior*

La dosis habitual de Hulio es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) inicialmente, seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 80 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

#### Adultos con uveítis no infecciosa que afecta a la parte posterior del ojo

La dosis habitual en adultos con uveítis no infecciosa es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hulio durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario. Hulio también se puede administrar solo.

#### Niños y adolescentes con uveítis crónica no infecciosa

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso menor a 30 kg:*

La dosis habitual de Hulio es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual recomendada.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis habitual de Hulio es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual recomendada.

Para los pacientes a los que se ha indicado una dosis inferior a 40 mg, debe usarse Hulio 20 mg solución inyectable en jeringa precargada o Hulio 40 mg/0,8 ml solución inyectable en vial (disponible en la farmacia).

### **Forma y vía de administración**

Hulio se inyecta bajo la piel (uso subcutáneo).

En las instrucciones de uso, se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hulio.

### **Si usa más Hulio del que debe**

Si se inyecta Hulio accidentalmente con una frecuencia superior a la normal, llame al médico o farmacéutico e infórmele de que recibió una dosis mayor de la necesaria. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

### **Si olvidó usar Hulio**

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Hulio tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

### **Si interrumpe el tratamiento con Hulio**

La decisión de dejar de usar Hulio debe ser discutida con el médico. Los síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento médico urgente.

Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses, o más, después de la última inyección de Hulio.

**Solicite atención médica de inmediato** si presenta cualquiera de los signos siguientes de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

erupción grave, urticaria;

hinchazón de la cara, manos o pies;

dificultad para respirar o tragar;

dificultad para respirar con la actividad física o tras tumbarse o hinchazón de los pies;

aspecto pálido, mareos, fiebre persistente, hematomas o sangrado con mucha facilidad.

**Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible** si nota alguno de los siguientes efectos:

signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales; sensación de quemazón al orinar, debilidad, cansancio o tos;  
síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;  
signos de cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;  
signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);  
infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, infección de garganta, neumonía);  
valores anormales en sangre;  
dolor de cabeza;  
dolor abdominal;  
náuseas y vómitos;  
sarpullido;  
dolor en huesos y músculos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);  
infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);  
infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);  
infección de oído;  
infecciones orales (incluyendo infección dental y dolor frío);  
infecciones en el sistema reproductor;  
infección del tracto urinario;  
infecciones por hongos;  
infección en las articulaciones;  
tumores benignos;  
cáncer de piel;  
reacciones alérgicas leves (incluyendo alergia estacional);  
deshidratación;  
cambios de humor (incluyendo depresión);  
ansiedad;  
dificultad para dormir;  
alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;  
migraña;  
compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);  
alteraciones visuales;  
inflamación o hinchazón de los ojos/párpados;  
vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);  
sensación de pulso acelerado;  
alta presión sanguínea;  
rubor;  
hematoma (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos);  
tos;  
asma;  
dificultad para respirar;  
hemorragia gastrointestinal;  
indigestión, hinchazón y ardor;  
acidez/reflujo ácido;

síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);  
moratones;  
sarpullido con picor;  
picores, inflamación de la piel (incluido el eccema);  
rotura de uñas de las manos y los pies;  
aumento de la transpiración;  
pérdida de pelo;  
psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente (piel enrojecida y escamosa);  
espasmos musculares;  
sangre en orina;  
problemas renales;  
dolor de pecho;  
edema (hinchazón);  
fiebre;  
disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;  
cicatrización lenta de heridas.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);  
infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);  
infecciones del ojo;  
infecciones bacterianas;  
diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);  
melanoma;  
linfoma (cáncer que afecta al sistema linfático);  
alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es la sarcoidosis);  
vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);  
temblor (sentirse tembloroso);  
neuropatía (lesión de nervio);  
derrame cerebral;  
pérdida de oído, zumbidos;  
latido cardíaco irregular;  
enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);  
embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);  
cantidad excesiva de líquido alrededor del pulmón;  
inflamación del páncreas;  
dificultad para tragar;  
inflamación de la vesícula, piedras en la vesícula;  
hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);  
sudores nocturnos;  
cicatrices;  
crisis muscular anormal;  
lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);  
interrupciones del sueño;  
impotencia;  
inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);  
reacción alérgica grave con shock;  
esclerosis múltiple;  
alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);



ataque al corazón (el corazón deja de latir);  
fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);  
perforación intestinal (perforación/desgarro intestinal);  
hepatitis (inflamación del hígado);  
reactivación del virus de la hepatitis B;  
hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);  
vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);  
síndrome de Stevens-Johnson;  
edema facial (inflamación de la cara) asociado con reacciones alérgicas;  
erupción inflamatoria en la piel;  
síndrome similar al lupus;  
angioedema (inflamación localizada de la piel);  
reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):  
linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro);  
carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);  
sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;  
fallo hepático;  
empeoramiento de una erupción cutánea con debilidad muscular;  
aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido)..

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Hulio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, el blíster o el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

### Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa precargada individual de Hulio a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un periodo máximo de 8 semanas (asegúrese de protegerla de la luz). Una vez que la ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, **debe usar la jeringa a lo largo de las siguientes 8 semanas o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa de la nevera, y la fecha después de la cual debe desechar la jeringa.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Hulio**

- El principio activo es adalimumab.
- Los demás componentes son: glutamato monosódico, sorbitol, metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hulio contiene sodio y sorbitol”).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Hulio 40 mg solución inyectable (inyección) en jeringa precargada se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución amarilla amarronada transparente o ligeramente opalescente, de incolora a pálida.

La jeringa precargada de Hulio consta de una jeringa de plástico con un tapón y una aguja con tapa. Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 jeringas precargadas y 2, 2, 4 o 6 toallitas empapadas en alcohol. Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Hulio también está disponible en vial para uso pediátrico o en pluma precargada.

### **Titular de la autorización de la comercialización**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

### **Fabricante**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublin  
D09 C6X8  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de la comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

**Lietuva**  
Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**България**

**Luxembourg/Luxemburg**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

**Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

**Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ελλάδα**

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε  
Τηλ.: 0080008250910

**España**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 800 4316

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Τηλ: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics France S.A.S  
Tél/Tel: 0080008250910

**Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

**Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Polska**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

Biocon Biologics Finland OY  
Puh/Tel: 99980008250910

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY  
Tel: 0080008250910

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

## Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### Instrucciones de uso

Lea las instrucciones con atención y sígalas paso a paso. Su médico, un integrante del personal de enfermería u otro profesional le mostrarán cómo aplicar la inyección con la jeringa precargada de Hulio. Consulte al médico o al personal de enfermería si hay algo que no entiende.

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 cuidador.

Cada jeringa precargada es de un solo uso únicamente y contiene una dosis de 40 mg de adalimumab.

No mezcle la solución de Hulio con ningún otro medicamento.

Puede resultar útil hacer anotaciones en un calendario o diario, para recordar qué días de la semana debe inyectar Hulio.

#### Antes de comenzar

Busque un lugar tranquilo con una superficie de trabajo bien iluminada, limpia y plana y reúna todos los suministros que necesitará para aplicarse la inyección.

Suministros que necesitará:

1 jeringa precargada

1 toallita impregnada en alcohol (no se incluye en la caja de Hulio)

1 recipiente para eliminación de objetos punzantes (no se incluye en la caja de Hulio)

1 gasa o algodón (no se incluye en la caja de Hulio)

Si no dispone de todos los suministros necesarios, solicítelos al personal de enfermería o al farmacéutico.

#### Preparación de la jeringa precargada

Las jeringas precargadas deben almacenarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Saque de la nevera la jeringa precargada al menos 30 minutos antes de usarla, para permitir que el contenido alcance la temperatura ambiente.

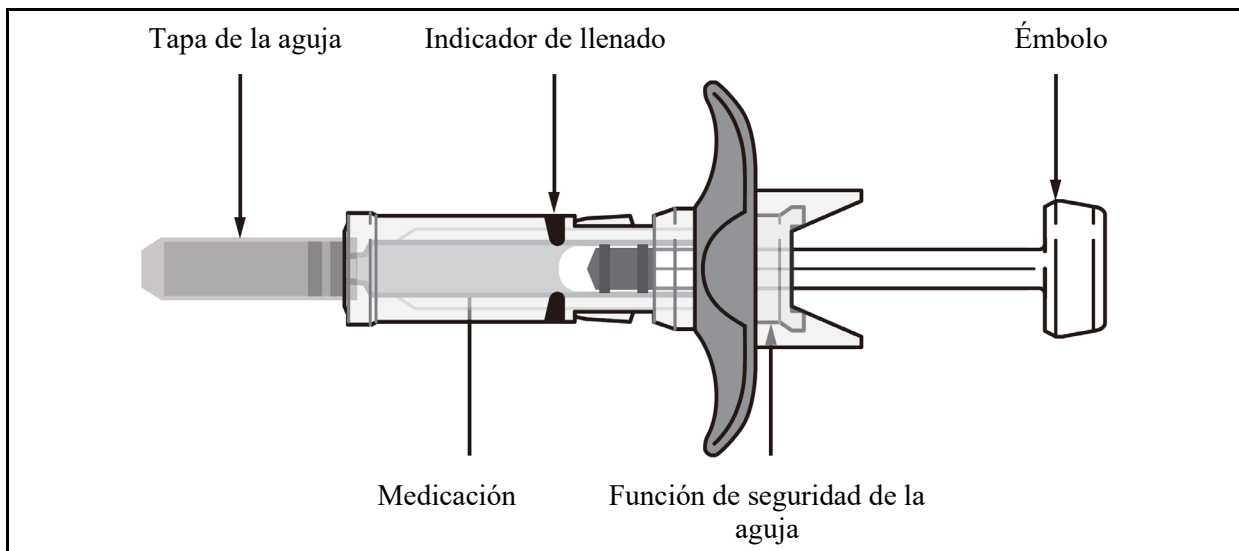
- NO utilice ninguna fuente de calor, como un horno de microondas o agua caliente para calentar la jeringa.
- NO vuelva a colocar la jeringa en la nevera una vez que haya alcanzado la temperatura ambiente.

Compruebe la fecha de caducidad impresa en la jeringa.

- NO utilice la jeringa después de la fecha de caducidad.

Observe la jeringa para asegurarse de que el medicamento se encuentre en el indicador de llenado o cerca de él (es posible que deba agitar suavemente para ver el líquido), y de que el líquido sea transparente, incoloro y no presente partículas en suspensión.

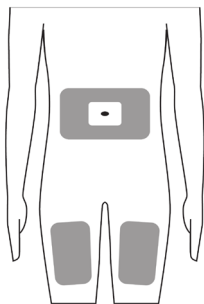
- NO utilice la jeringa si el medicamento no se encuentra cerca del indicador de llenado.
- NO use la jeringa si el líquido está turbio, blanquecino o presenta partículas en suspensión.



### Pasos para la inyección

Siga con cuidado los pasos indicados a continuación, cada vez que inyecte Hulio con la jeringa precargada:

#### **Paso 1: elija y prepare el lugar de inyección**



Abdomen o muslos

La jeringa precargada de Hulio se utiliza para inyección subcutánea. Debe inyectarse en el muslo o en el abdomen.

Debe rotar y cambiar el lugar de la inyección cada vez que aplique una, manteniéndose al menos a 3 cm del lugar que usó anteriormente.

Si aplica la inyección en el abdomen, elija un lugar que se encuentre, como mínimo, a 5 cm del ombligo.

NO aplique la inyección en piel enrojecida, endurecida, amoratada o dolorida.

NO aplique la inyección en cicatrices ni estrías.

Si tiene psoriasis, NO aplique la inyección en un área de la piel que esté aumentada, engrosada, enrojecida ni con cicatrices ni sobre lesiones.

NO aplique la inyección a través de la ropa. Enrolle la ropa que pueda interferir en el lugar de la inyección.

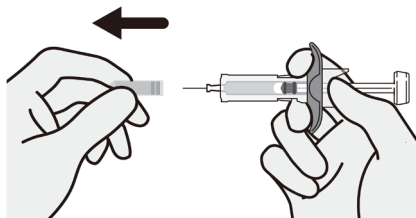
#### **Paso 2: lávese las manos**

Lávese las manos con agua y jabón.

### Paso 3: prepare el lugar de inyección

Limpie la piel del lugar de inyección seleccionado con una toallita empapada en alcohol.  
Espere a que se seque, no lo sople.  
NO vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.

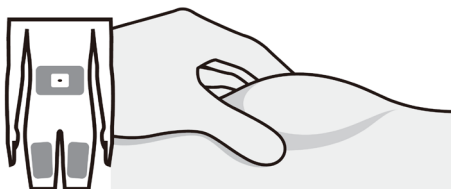
### Paso 4: destape la aguja



Retire la cubierta de la aguja de la jeringa en un solo movimiento. Es posible que salgan de la aguja algunas gotas de líquido; eso es normal. También es normal ver burbujas de aire.

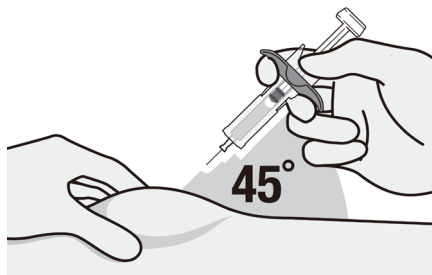
NO retire la tapa de la aguja hasta estar listo para la inyección.  
NO gire ni doble la cubierta de la aguja mientras la retira, esto podría dañar la aguja.  
NO toque ni tire del émbolo en ningún momento.  
NO vuelva a tapar ni toque la aguja con los dedos, ni deje que la aguja entre en contacto con nada.  
NO expulse las burbujas de aire.  
NO use la jeringa precargada si se ha caído después de destaparla.

### Paso 5: mantenga el lugar de la inyección pellizcado



Pellizque suavemente el lugar de la inyección para elevar la zona y sostenga la zona con firmeza.

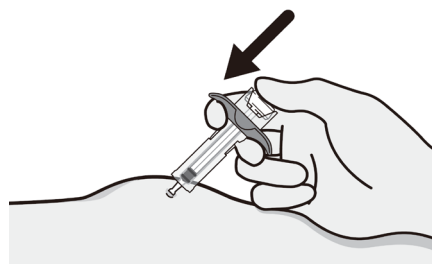
### Paso 6: inserte la aguja en el lugar



En un ángulo de 45° con respecto al lugar de la inyección, realice un movimiento similar al del lanzamiento de un dardo para insertar la aguja en el lugar.

Tenga cuidado de insertar la aguja de modo tal que no aplique la inyección en los dedos que sostienen el lugar de la inyección.

### Paso 7: inyecte Hulio



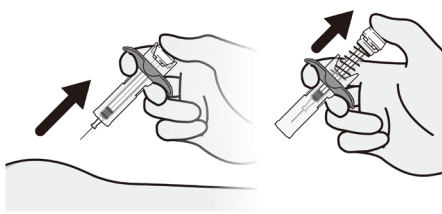
Después de insertar la aguja completamente, suelte el lugar que está pellizcando.

Lentamente, empuje el émbolo completamente hacia abajo hasta que **se haya inyectado todo el medicamento** y la jeringa esté vacía.

Si el émbolo no se empuja completamente, la función de seguridad no se activará después para cubrir la aguja.  
NO mueva, gire ni rote la jeringa durante la inyección.

### **Paso 8: fin de la inyección, retire la jeringa**

Retire la jeringa del lugar de la inyección en el mismo ángulo en el que la insertó y retire el pulgar del émbolo.



Cada jeringa precargada tiene una función de seguridad, que retrae y cubre la aguja una vez liberado el émbolo. Si la aguja no se retrajo, coloque con cuidado la aguja usada en un contenedor de objetos punzantes para evitar lesiones.

Después de la inyección, si se produce un leve sangrado en el lugar de la inyección, presione la piel con una gasa o un algodón durante algunos segundos; NO frote el lugar de inyección. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con una tirita.

### **Paso 9: elimine la jeringa y la tapa**

Elimine la jeringa usada y la tapa en un contenedor para eliminación de objetos punzantes certificado.

Pida al proveedor de asistencia sanitaria instrucciones sobre cómo eliminar correctamente el contenedor de objetos punzantes lleno.

NO vuelva a utilizar la jeringa.

NO vuelva a tapar la aguja.

NO deseche el contenedor para objetos punzantes en un recipiente de residuos domésticos.

NO recicle el contenedor para eliminación de objetos punzantes usado.

Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.



## Prospecto: información para el paciente

### Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada adalimumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le dará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Hulio. Lleve la tarjeta de información para el paciente con usted en todo momento y durante 4 meses después de que se le inyecte Hulio.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Hulio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hulio
3. Cómo usar Hulio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Hulio
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

#### 1. Qué es Hulio y para qué se utiliza

Hulio contiene como sustancia activa adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (defensas) del cuerpo.

Hulio está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- artritis reumatoide;
- artritis idiopática juvenil poliarticular;
- artritis asociada a entesitis;
- espondilitis anquilosante;
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante;
- artritis psoriásica;
- psoriasis;
- hidradenitis supurativa;
- enfermedad de Crohn;
- colitis ulcerosa;
- uveítis no infecciosa en adultos y niños.

La sustancia activa de Hulio, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica en el cuerpo.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descritas arriba. Mediante el ataque al TNF $\alpha$ , Hulio disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.



### Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hulio se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para tratar la artritis reumatoide.

Hulio también puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva sin tratamiento previo con metotrexato.

Hulio puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

Habitualmente Hulio se usa junto con metotrexato. Si su médico considera que el metotrexato no es apropiado, Hulio puede administrarse solo.

### Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son unas enfermedades inflamatorias de las articulaciones que habitualmente aparece por primera vez en la infancia.

Hulio se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para tratar su artritis idiopática juvenil poliarticular o su artritis asociada a entesitis.

### Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante son enfermedades inflamatorias que afectan a la columna vertebral.

Hulio se utiliza para tratar la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante en adultos. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado primero con otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

### Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones asociada con la psoriasis.

Hulio se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Hulio puede reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

### Psoriasis en placas en adultos y niños

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar a las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmunitario del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

Hulio se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Hulio también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido bien, o no sean buenos candidatos para terapia tópica y con luz UV.

#### Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos dolorosos (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Hulio se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Hulio puede reducir el número de nódulos y abscesos que tiene, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio.

#### Enfermedad de Crohn en adultos y niños

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo.

Hulio se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

#### Colitis ulcerosa en adultos y niños

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

Hulio se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, recibirá Hulio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

#### Uveítis no infecciosa en adultos y niños

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o a la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hulio actúa reduciendo esta inflamación.

Hulio se utiliza para tratar a:

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo;
- niños y adolescentes desde los 2 hasta los 17 años para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Hulio**

### **No use Hulio**

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis (ver “Advertencias y precauciones”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.

- Si padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Hulio.

### Reacciones alérgicas

Si tiene una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa las inyecciones de Hulio y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

### Infecciones

Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o una infección en una parte del cuerpo (p. ej., una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Hulio. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

Con el tratamiento con Hulio podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene afectados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros microorganismos infecciosos y sepsis (septicemia) poco frecuentes. En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro la 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. El médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulio.

### Tuberculosis (TB)

Dado que se han descrito casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Hulio. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y pruebas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas deben anotarse en su tarjeta de información para el paciente. Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis. Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis. Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

### Infección recurrente/contraída en viajes

Informe al médico si reside o viaja por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis sean comunes.

Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

### Virus de la hepatitis B

Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con infección por VHB activa o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le realizará un análisis para el VHB. Adalimumab puede causar la reactivación de la infección por VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, la reactivación de la infección por VHB puede poner en peligro su vida.

### Personas de más de 65 años

Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Hulio. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Hulio. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

### Intervención quirúrgica o dental

Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está usando Hulio. El médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Hulio.

### Enfermedad desmielinizante

Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa aislante que rodea a los nervios), como la esclerosis múltiple, el médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hulio. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

### Vacunas

Ciertas vacunas contienen formas vivas pero debilitadas de bacterias o virus que causan enfermedades y no deben administrarse durante el tratamiento con Hulio.

Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna.

Se recomienda que, en la medida de lo posible, los niños reciban todas las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Hulio.

Si recibió Hulio mientras estaba embarazada, su bebé puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis que haya recibido durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hulio durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

### Insuficiencia cardíaca

Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Hulio, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

### Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que luchan contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, cardenales o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

### Cáncer

En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF $\alpha$ . Las personas con artritis reumatoide de grado más grave que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (cáncer que afecta al sistema linfático) y leucemia (cánceres que afectan a la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hulio el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de

linfoma específico y grave en algunos pacientes en tratamiento con Hulio. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hulio.

Además, se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Informe al médico si aparecen nuevas zonas de piel lesionadas durante o después del tratamiento o si las marcas o zonas lesionadas existentes cambian de apariencia.

Se han informado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF $\alpha$ . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF $\alpha$  es adecuado en su caso.

### Enfermedad autoinmune

En raras ocasiones el tratamiento con adalimumab podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

### Niños y adolescentes

No administre Hulio a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y uveítis crónica no infecciosa.

No administre Hulio a niños menores de 6 años con artritis asociada a entesitis y enfermedad de Crohn.

No administre Hulio a niños menores de 4 años con psoriasis en placas.

No administre Hulio a niños menores de 12 años con hidradenitis supurativa.

No utilice la pluma precargada de 40 mg si se recomiendan dosis diferentes de 40 mg.

### Otros medicamentos y Hulio

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No debe utilizar Hulio junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept. Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la combinación de Hulio con anakinra o abatacept. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Hulio se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de oro), corticoesteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

### Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hulio.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Hulio debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab.
- Hulio puede usarse durante la lactancia.
- Si utilizó Hulio durante su embarazo, su bebé puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.

- Es importante que informe al médico de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Hulio durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Hulio sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas (vértigo) y alteraciones de la visión después de utilizar Hulio.

### **Hulio contiene sodio y sorbitol**

Cada pluma precargada de Hulio contiene 38,2 mg de sorbitol. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si el médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de administrarse el medicamento (o de administrárselo al niño).

Además, este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por pluma precargada, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo usar Hulio**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico. Su médico le puede prescribir otra dosis de Hulio si su hijo necesita una dosis diferente.

### Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.

La dosis normal en adultos con estas enfermedades es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única.

En el caso de la artritis reumatoide el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Hulio. Si su médico determina que el metotrexato no es apropiado, Hulio puede administrarse solo.

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hulio, su médico puede decidir darle 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

### Niños y adolescentes con artritis idiopática juvenil poliarticular

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con 10 kg de peso hasta menos de 30 kg:*

La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Niños y adolescentes con artritis asociada a entesitis

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*

La dosis recomendada de Hulio es 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es 40 mg en semanas alternas.

### Adultos con psoriasis

La posología normal en adultos con psoriasis consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hulio durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

### Niños o adolescentes con psoriasis en placas

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta menos de 30 kg:*

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.

*Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

### Adultos con hidradenitis supurativa

La pauta de dosificación habitual para la hidradenitis supurativa es de una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, según se lo haya recetado su médico.

Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

### Adolescentes con hidradenitis supurativa de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg

La dosis recomendada de Hulio es una dosis inicial de 80 mg (2 inyecciones de 40 mg en un día), seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el pediatra puede aumentarla a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

Se recomienda que su hijo utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

### Adultos con enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere un efecto más rápido, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

### Niños o adolescentes con enfermedad de Crohn

*Niños o adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso inferior a 40 kg:*

La posología habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 20 mg cada semana.

*Niños o adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más:*

La posología habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, su médico puede aumentar la frecuencia de la dosificación a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que necesitan una dosis inferior a 40 mg deben usar la presentación de jeringa precargada con 20 mg de solución inyectable o la de vial de 40 mg de Hulio.

#### Adultos con colitis ulcerosa

La posología normal en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos) seguido de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día) en la semana 2 y a partir de entonces 40 mg en semanas alternas. Si esta dosis no tiene el resultado deseado, el médico puede aumentar la frecuencia de las dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg en semanas alternas.

#### Niños y adolescentes con colitis ulcerosa

*Niños y adolescentes desde 6 años con un peso inferior a 40 kg*

La dosis habitual de Hulio es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguida de una dosis de 40 mg (como una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 40 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

*Niños y adolescentes desde 6 años con un peso de 40 kg o superior*

La dosis habitual de Hulio es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) inicialmente, seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.

Los pacientes que cumplan 18 años mientras reciben tratamiento con 80 mg en semanas alternas deben continuar con su dosis prescrita.

#### Adultos con uveítis no infecciosa que afecta a la parte posterior del ojo

La dosis habitual en adultos con uveítis no infecciosa es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hulio durante tanto tiempo como le haya indicado su médico.

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticosteroides u otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario. Hulio también se puede administrar solo.

#### Niños y adolescentes con uveítis crónica no infecciosa

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso menor a 30 kg:*

La dosis habitual de Hulio es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato.



Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual recomendada.

*Niños y adolescentes desde 2 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más:*

La dosis habitual de Hulio es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato.

Su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual recomendada.

Para los pacientes a los que se ha indicado una dosis inferior a 40 mg, debe usarse Hulio 20 mg solución inyectable en jeringa precargada o Hulio 40 mg/0,8 ml solución inyectable en vial (disponible en la farmacia).

### **Forma y vía de administración**

Hulio se inyecta bajo la piel (uso subcutáneo).

En las instrucciones de uso, se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hulio.

### **Si usa más Hulio del que debe**

Si se inyecta Hulio accidentalmente con una frecuencia superior a la normal, llame al médico o farmacéutico e infórmele de que recibió una dosis mayor de la necesaria. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

### **Si olvidó usar Hulio**

Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Hulio tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

### **Si interrumpe el tratamiento con Hulio**

La decisión de dejar de usar Hulio debe ser discutida con el médico. Los síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento médico urgente.

Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses, o más, después de la última inyección de Hulio.

**Solicite atención médica de inmediato** si presenta cualquiera de los signos siguientes de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

erupción grave, urticaria;

hinchazón de la cara, manos o pies;

dificultad para respirar o tragar;

dificultad para respirar con la actividad física o tras tumbarse o hinchazón de los pies;

aspecto pálido, mareos, fiebre persistente, hematomas o sangrado con mucha facilidad.

**Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible** si nota alguno de los siguientes efectos:

signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales; sensación de quemazón al orinar, debilidad, cansancio o tos;  
síntomas de problemas nerviosos como hormigueo, entumecimiento, visión doble o debilidad en brazos o piernas;  
signos de cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;  
signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);  
infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, infección de garganta, neumonía);  
valores anormales en sangre;  
dolor de cabeza;  
dolor abdominal;  
náuseas y vómitos;  
sarpullido;  
dolor en huesos y músculos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);  
infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);  
infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);  
infección de oído;  
infecciones orales (incluyendo infección dental y dolor frío);  
infecciones en el sistema reproductor;  
infección del tracto urinario;  
infecciones por hongos;  
infección en las articulaciones;  
tumores benignos;  
cáncer de piel;  
reacciones alérgicas leves (incluyendo alergia estacional);  
deshidratación;  
cambios de humor (incluyendo depresión);  
ansiedad;  
dificultad para dormir;  
alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;  
migraña;  
compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna)  
alteraciones visuales;  
inflamación o hinchazón de los ojos/párpados;  
vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);  
sensación de pulso acelerado;  
alta presión sanguínea;  
rubor;  
hematoma (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos);  
tos;  
asma;  
dificultad para respirar;  
hemorragia gastrointestinal;  
indigestión, hinchazón y ardor;  
acidez/reflujo ácido;

síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);  
picores, inflamación de la piel (incluido el eccema);  
rotura de uñas de las manos y los pies;  
aumento de la transpiración;  
pérdida de pelo;  
psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente (piel enrojecida y escamosa);  
espasmos musculares;  
sangre en orina;  
problemas renales;  
dolor de pecho;  
edema (hinchazón);  
fiebre;  
disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;  
cicatrización lenta de heridas.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);  
infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);  
infecciones del ojo;  
infecciones bacterianas;  
diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);  
linfoma (cáncer que afecta al sistema linfático);  
melanoma;  
alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es la sarcoidosis);  
vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);  
temblor (sentirse tembloroso);  
neuropatía (lesión de nervio);  
derrame cerebral;  
pérdida de oído, zumbidos;  
latido cardíaco irregular;  
enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);  
embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);  
cantidad excesiva de líquido alrededor del pulmón;  
inflamación del páncreas;  
dificultad para tragar;  
inflamación de la vesícula, piedras en la vesícula;  
hígado graso (acumulación de grasa en las células del hígado);  
sudores nocturnos;  
cicatrices;  
crisis muscular anormal;  
lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);  
interrupciones del sueño;  
impotencia;  
inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);  
reacción alérgica grave con shock;  
esclerosis múltiple;  
alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré, que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);  
ataque al corazón (el corazón deja de latir);  
fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);

perforación intestinal (perforación/desgarro intestinal);  
hepatitis (inflamación del hígado);  
reactivación del virus de la hepatitis B  
hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);  
vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);  
síndrome de Stevens-Johnson;  
edema facial (inflamación de la cara) asociado con reacciones alérgicas;  
erupción inflamatoria en la piel;  
síndrome similar al lupus;  
angioedema (inflamación localizada de la piel);  
reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):  
linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro);  
carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);  
sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura;  
fallo hepático;  
empeoramiento de una erupción cutánea con debilidad muscular;  
aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través [del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Hulio**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, el blíster o el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Mantener la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

#### Almacenamiento alternativo:

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar una pluma precargada individual de Hulio a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un periodo máximo de 8 semanas (asegúrese de protegerla de la luz). Una vez que la ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, **debe usar la pluma a lo largo de las siguientes 8 semanas o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera

Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma de la nevera y la fecha después de la cual debe desechar la pluma.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Hulio

- El principio activo es adalimumab.
- Los demás componentes son: glutamato monosódico, sorbitol, metionina, polisorbato 80, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Hulio contiene sodio y sorbitol”).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Hulio 40 mg solución inyectable (inyección) en pluma precargada se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución amarilla amarronada transparente o ligeramente opalescente, de incolora a pálida.

La pluma precargada de Hulio se fabrica en plástico con un tapón y una aguja con tapa. Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 plumas precargadas y 2, 2, 4 o 6 toallitas empapadas en alcohol.

Cada envase contiene 1, 2, 4 o 6 plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Hulio también está disponible en vial para uso pediátrico o en jeringa precargada.

### Titular de la autorización de la comercialización

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublín 13  
DUBLIN  
Irlanda  
D13 R20R

### Fabricante

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublín  
D09 C6X8  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de la comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

#### **Lietuva**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

#### **България**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tél/Tel: 0080008250910

**Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

**Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ελλάδα**

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε  
Τηλ.: 0080008250910

**España**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 800 4316

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Τηλ: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

**Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Polska**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

Biocon Biologics Finland OY  
Puh/Tel: 99980008250910

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY  
Tel: 0080008250910

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

## Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### Instrucciones de uso

Lea las instrucciones con atención y sígalas paso a paso. Su médico, un integrante del personal de enfermería u otro profesional le mostrarán cómo aplicar la inyección con la pluma precargada de Hulio. Consulte al médico o al personal de enfermería si hay algo que no entiende.

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 cuidador.

Cada pluma precargada es de un solo uso únicamente y contiene una dosis de 40 mg de adalimumab.

No mezcle la solución de Hulio con ningún otro medicamento.

Puede resultar útil hacer anotaciones en un calendario o diario, para recordar qué días de la semana debe inyectar Hulio.

#### Antes de comenzar

Busque un lugar tranquilo con una superficie de trabajo bien iluminada, limpia y plana y reúna todos los suministros que necesitará para aplicarse la inyección.

Suministros que necesitará:

1 pluma precargada

1 toallita impregnada en alcohol (no se incluye en la caja de Hulio)

1 recipiente para eliminación de objetos punzantes (no se incluye en la caja de Hulio)

1 gasa o algodón (no se incluye en la caja de Hulio)

Si no dispone de todos los suministros necesarios, solicítelos al personal de enfermería o al farmacéutico.

#### Preparación de la pluma precargada

Las plumas precargadas deben almacenarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Saque de la nevera una sola pluma al menos 30 minutos antes de usarla, para permitir que el contenido alcance la temperatura ambiente.

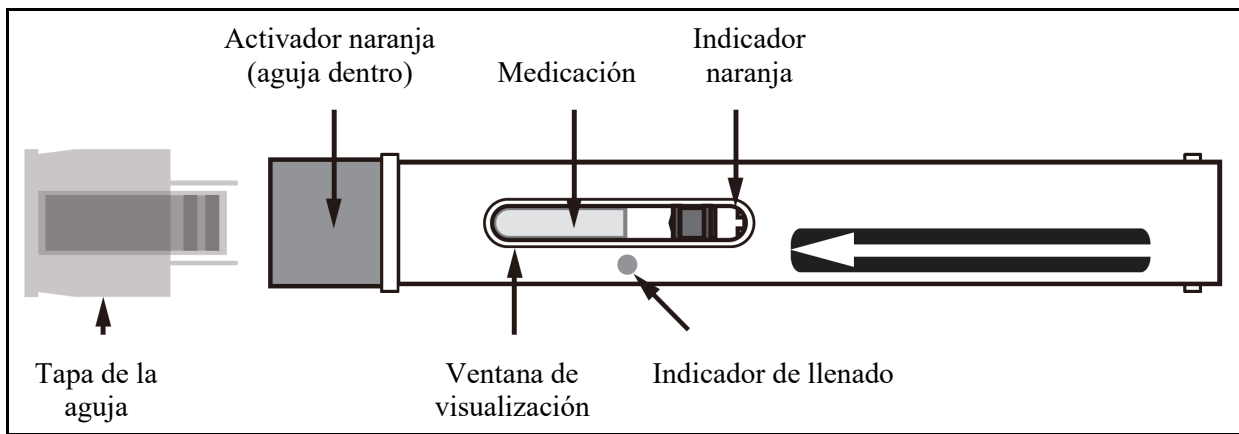
- NO utilice ninguna fuente de calor, como un horno de microondas o agua caliente para calentar la pluma.
- NO vuelva a colocar la pluma en la nevera una vez que haya alcanzado la temperatura ambiente.

Compruebe la fecha de caducidad impresa en la pluma.

- NO utilice la pluma después de la fecha de caducidad.

Observe la ventana de visualización para asegurarse de que el medicamento se encuentre en el indicador de llenado o cerca de él (es posible que deba agitar suavemente para verlo), y de que el líquido sea transparente, incoloro y no presente partículas en suspensión.

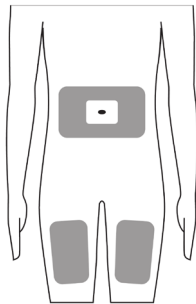
- NO utilice la pluma si el medicamento no se encuentra cerca del indicador de llenado.
- NO use la pluma si el líquido está turbio, blanquecino o presenta partículas en suspensión.



### Pasos para la inyección

Siga con cuidado los pasos indicados a continuación, cada vez que inyecte Hulio con la pluma precargada:

#### **Paso 1: elija y prepare el lugar de inyección**



Abdomen o muslos

La pluma precargada de Hulio se utiliza para inyección subcutánea. Debe inyectarse en el muslo o en el abdomen.

Debe rotar y cambiar el lugar de la inyección cada vez que aplique una, manteniéndose al menos a 3 cm del lugar que usó anteriormente.

Si aplica la inyección en el abdomen, elija un lugar que se encuentre, como mínimo, a 5 cm del ombligo.

NO aplique la inyección en piel enrojecida, endurecida, amoratada o dolorida.

NO aplique la inyección en cicatrices ni estrías.

Si tiene psoriasis, NO aplique la inyección en un área de la piel que esté aumentada, engrosada, enrojecida ni con cicatrices ni sobre lesiones.

NO aplique la inyección a través de la ropa. Enrolle la ropa que pueda interferir en el lugar de la inyección.

#### **Paso 2: lávese las manos**

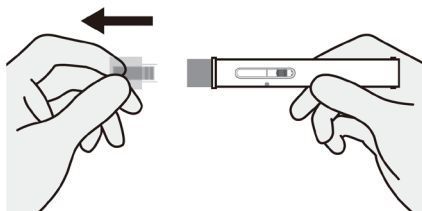
Lávese las manos con agua y jabón.



### Paso 3: prepare el lugar de inyección

Limpie la piel del lugar de inyección seleccionado con una toallita empapada en alcohol.  
Espere a que se seque, no lo sople.  
NO vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.

### Paso 4: destape la pluma



Retire la cubierta de la aguja de la pluma en un solo movimiento. Es posible que salgan de la aguja algunas gotas de líquido; eso es normal. También es normal ver burbujas de aire.

NO retire la cubierta de la aguja hasta estar listo para la inyección.

Retire la cubierta de la aguja de la pluma en un solo movimiento, NO gire la cubierta.

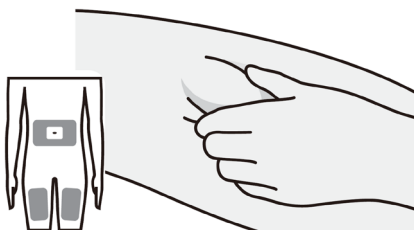
NO vuelva a tapar ni toque la aguja con los dedos, ni deje que la aguja entre en contacto con nada.

NO toque el activador naranja con los dedos (ese es el lugar por el que sale la aguja).

NO use la pluma si se ha caído sobre una superficie dura. Los componentes internos de la pluma pueden estar rotos.

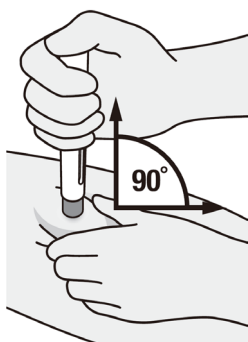
NO use la pluma si falta la cubierta de la aguja o si no está colocada de forma segura.

### Paso 5: mantenga el lugar de la inyección pellizcado



Pellizque suavemente el lugar de la inyección para elevar la zona y sostenga la zona con firmeza.

### Paso 6: coloque la pluma



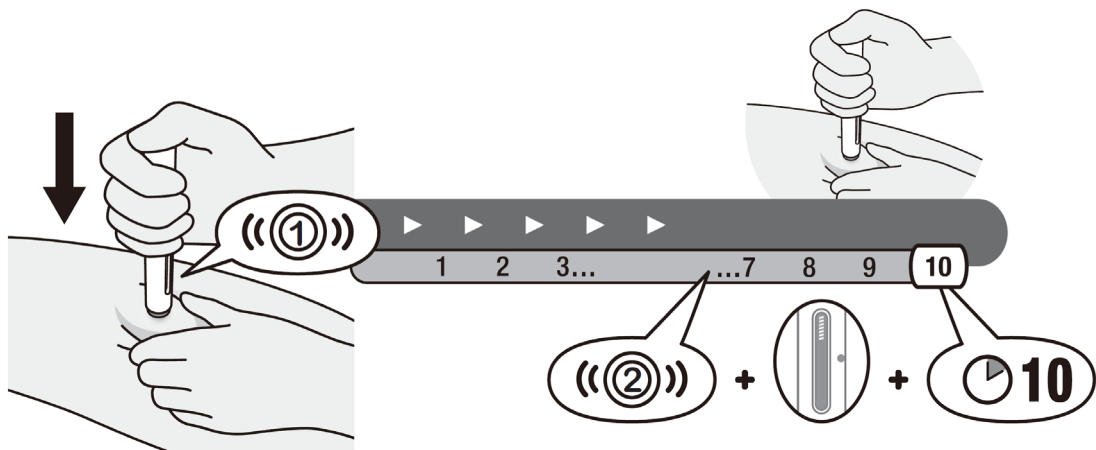
Coloque el extremo del activador naranja de la pluma en el lugar de la inyección.

Mantenga la pluma a un ángulo de 90° con respecto al lugar de la inyección y con la ventana de visualización visible para usted.

Tenga cuidado de colocar la pluma de modo tal que no aplique la inyección en los dedos que sostienen el lugar de la inyección.

**Paso 7: inicie la inyección**

**Paso 8: mantenga presionado hasta el 2º “CLIC” y hasta que transcurran 10 segundos**



**Paso 7**

Presione con firmeza el cuerpo de la pluma contra el lugar de la inyección para accionar el activador naranja e iniciar la inyección.

Mantenga la posición después de escuchar el 1.º “CLIC”. Este 1.º “CLIC” indica el inicio de la inyección.

En la ventana de visualización, el indicador naranja avanzará para mostrar el progreso de la inyección.

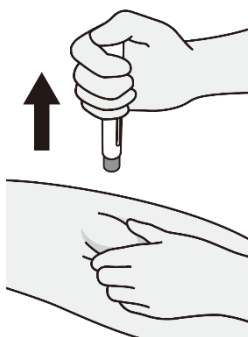
NO mueva, gire ni rote la pluma durante la inyección.

**Paso 8**

Siga sosteniendo el cuerpo de la pluma contra el lugar de la inyección hasta que suceda una de las siguientes circunstancias o todas ellas:

Se oiga un 2.º “CLIC”,  
hayan transcurrido 10 segundos,  
el indicador naranja se haya detenido y haya bloqueado completamente la ventana de visualización.

**Paso 9: fin de la inyección, retire la pluma**



Retire la pluma del lugar de la inyección.

Después de la inyección, si se produce un leve sangrado en el lugar de la inyección, presione la piel con una gasa o un algodón durante algunos segundos; NO frote el lugar de inyección. Si es necesario, cubra el lugar de la inyección con una tirita.

**Paso 10: elimine la pluma y la tapa**

Elimine la pluma usada y la tapa en un contenedor para eliminación de objetos punzantes certificado.

Pida al proveedor de asistencia sanitaria instrucciones sobre cómo eliminar correctamente el contenedor de objetos punzantes lleno.

NO vuelva a utilizar la pluma.

NO vuelva a tapar la aguja.

NO deseche el contenedor para objetos punzantes en un recipiente de residuos domésticos.

NO recicle el contenedor para eliminación de objetos punzantes usado.

Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

