ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Yuflyma 40 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada unidosis de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

Yuflyma 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada unidosis de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

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

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

3. FORMA FARMACEÚTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente o ligeramente opalescente, incolora o marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Yuflyma en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

Yuflyma puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado.

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Yuflyma en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en los pacientes de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Yuflyma puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado (para la eficacia en la monoterapia ver la sección 5.1). Adalimumab no se ha estudiado en pacientes de menos de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en los pacientes a partir de 6 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes al tratamiento convencional (ver la sección 5.1)..

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Yuflyma está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que presentan una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Yuflyma está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación por un aumento de la PCR yo RMN, que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Artritis psoriásica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférica según lo medido por rayos X en los pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad (ver la sección 5.1) y mejorar el rendimiento físico.

Psoriasis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para una terapia sistémica.

Psoriasis en placas pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en los niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean candidatos inapropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidrosadenitis supurativa (HS)

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional HS (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

Enfermedad de Crohn

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a pesar de un ciclo completo y adecuado de tratamiento con corticoesteroides o inmunodepresores; o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años de edad) que presenten una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo el tratamiento nutricional principal y un corticoesteroide o un inmunomodulador, o que no toleren o tengan contraindicaciones para dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta insuficiente al tratamiento convencional, incluidos corticoesteroides y 6 mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Uveítis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la panuveitis intermedia, posterior y no infecciosa en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada a los corticoesteroides, en los pacientes con necesidad de ahorradores de corticosteriodes, o en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de uveítis anterior no infecciosa crónica pediátrica en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

4.2 Posología y forma de administración

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

Después de la formación adecuada en la técnica de la inyección, los pacientes podrán autoinyectarse Yuflyma si su médico determina que es adecuado y con un seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Yuflyma, deben optimizarse otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides o inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas como una dosis única por inyección subcutánea. El metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con Yuflyma.

Los glucocorticoides, los salicilatos, los antiinflamatorios no esteroideos, (AINEs) o los analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Yuflyma. En cuanto a la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad aparte de metotrexato, ver las secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución de la respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento, por ejemplo antes de una operación o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles indican que la reintroducción de adalimumab después de una interrupción de 70 días o más dio lugar a una respuesta clínica de la misma magnitud y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y para los pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada 2 semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea, seguido de 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a Yuflyma de 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar detenidamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis (ver la sección 5.1). Si la respuesta adecuada se consigue con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Yuflyma para los pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg al principio, el día 1 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas más tarde, el día 15 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (como dos inyecciones de 40 mg en un día). Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, se podrá volver a introducir Yuflyma 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (ver la sección 5.1).

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente (ver la sección 5.1).

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que se necesite una respuesta más rápida al tratamiento, se puede utilizar la pauta posológica de 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día), sabiendo que el riesgo de efectos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Como alternativa, si un paciente ha dejado de tomar Yuflyma y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Yuflyma. Hay poca experiencia sobre la reanudación de la administración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para los pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica por lo general se consigue en 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Yuflyma no se debe continuar en pacientes que no han respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. La experiencia en el inicio del tratamiento con adalimumab solo es limitada. El tratamiento con Yuflyma puede iniciarse en combinación con corticoesteroides o con otros inmunomoduladores no biológicos. Los corticoesteroides concomitantes pueden ir disminuyendo progresivamente conforme a la práctica clínica, comenzando dos semanas después de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado (ver la sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad

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

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

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica, generalmente, se alcanza en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

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

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis asociada a la entesitis a partir de 6 años de

edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

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

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

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

*Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosant*e

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

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

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

La continuación del tratamiento durante más de 16 semanas se debe considerar detenidamente en un paciente que no ha respondido en este periodo de tiempo.

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

Se ha evaluado la seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante una media de 13 meses.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidrosadenitis supurativa adolescente (a partir de los 12 años de edad, con un peso mínimo de 30 kg)

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado y la simulación farmacocinética (ver la sección 5.2).

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

En los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a 40 mg de Yuflyma cada dos semanas se puede considerar un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente sin mejora en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, puede volver a introducirse Yuflyma según corresponda.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente (véanse los de adultos en la sección 5.1).

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes con 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 debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

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

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

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Yuflyma 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 adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

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

Tabla 6. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con uveítis

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

Cuando se inicia el tratamiento con Yuflyma, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes
≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad (ver la sección 5.2).

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

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado (ver la sección 5.1).

Forma de administración

Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Yuflyma está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

4.3 Contraindicaciones

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

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas (ver la sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV) (ver la sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben recogerse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Yuflyma. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cuatro meses, la vigilancia debe continuar durante todo este periodo.

El tratamiento con Yuflyma no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que la infección esté controlada. En los pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y los pacientes que han viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Yuflyma antes de iniciar el tratamiento (ver *Otras infecciones oportunistas*).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Yuflyma se debe interrumpir si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a las infecciones, incluido el uso de inmunodepresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, como la sepsis, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, víricas u otras infecciones oportunistas como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistis en pacientes que reciben adalimumab.

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

Tuberculosis

La tuberculosis, incluida la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, se ha notificado en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y del tratamiento inmunodepresor anterior o actual. Se deben realizar pruebas de selección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que la conducta y los resultados de estas pruebas se registren en la tarjeta de información para el paciente. Se recuerda a los médicos prescriptores el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

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

En todas las situaciones que se describen a continuación, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento se debe considerar muy detenidamente.

Si se sospecha que existe una tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento adecuado con un tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar Yuflyma, y de conformidad con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Yuflyma en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito por tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras eran tratados con adalimumab.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si durante o después del tratamiento con Yuflyma aparecen signos o síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, apatía).

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones micóticas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en los pacientes que toman antagonistas del TNF, lo que ha dado lugar a retrasos en el tratamiento adecuado, que a veces ha conllevado resultados mortales.

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea o infiltraciones pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin choque concomitante, se debe sospechar una infección micótica invasiva y debe interrumpirse inmediatamente la administración de Yuflyma. El diagnóstico y la administración de la terapia antimicótica empírica en estos

pacientes debe hacerse en consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo). Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma. En los pacientes que dan positivo para infección por el hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Yuflyma e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se han asociado en raras ocasiones con la nueva aparición o la exacerbación de los síntomas clínicos o los indicios radiográficos de la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos prescriptores deben actuar con cautela al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con trastornos de desmielinización del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la posibilidad de suspender el uso de Yuflyma si se desarrolla alguno de esos trastornos. Se sabe que existe una asociación entre la uveítis intermedia y los trastornos de desmielinización central. Se debe realizar una evaluación neurológica en los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma y regularmente durante el tratamiento para evaluar la existencia o el desarrollo de trastornos de desmielinización central.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Yuflyma e iniciarse el tratamiento adecuado.

Inmunodepresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo pruebas de depresión de hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambio en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF comparado con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue poco frecuente. En el marco de la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de tumores malignos, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluido adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron los linfomas. Los demás casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas poco frecuentes, generalmente asociadas a la inmunodepresión. No se puede excluir el riesgo de que se desarrollen neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Yuflyma. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Yuflyma (ver la sección 4.8).

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Yuflyma de estos pacientes (ver la sección 4.8).

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Yuflyma. También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab (ver la sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorios para evaluar el uso de otro con antagonistas de factor, infliximab, en pacientes con moderada a grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se notificaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial de ser grandes fumadores. Por lo tanto, se debe tener cuidado al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de neoplasia maligna por fumar mucho.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que corren un mayor riesgo de padecer displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria), o que hayan tenido un historial previo de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Informes muy poco frecuentes de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica se han notificado con antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, moretones, hemorragias, palidez) mientras están en Yuflyma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Yuflyma en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunaciones

En un estudio realizado en 226 adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo se

observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna del virus trivalente de la gripe. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en los pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento de Yuflyma.

Los pacientes en Yuflyma pueden recibir las vacunas concomitantes, excepto para las vacunas vivas. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) para lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda para 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva han sido notificados también en pacientes que reciben adalimumab. Yuflyma debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II de la NYHA). Yuflyma está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave (ver la sección 4.3). El tratamiento con Yuflyma debe suspenderse en pacientes que desarrollan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o presentan un empeoramiento de estos.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Yuflyma puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes . Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus tras el tratamiento con Yuflyma y es positivo para los anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se le debe administrar más tratamiento con Yuflyma (ver la sección 4.8).

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios clínicos se observaron infecciones graves con el uso simultáneo de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin mayor beneficio clínico comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los efectos adversos observados con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra (ver la sección 4.5).

La administración concomitante de adalimumab con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra, abatacept) u otros antagonistas del TNF no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas (ver la sección 4.5).

Cirugía

La experiencia en materia de seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab es limitada. La semivida larga de adalimumab debe tomarse en consideración si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras esté con Yuflyma debe ser vigilado de cerca para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia en materia de seguridad de los pacientes que se someten a una artroplastia mientras reciben adalimumab es limitada.

Obstrucción en el intestino delgado

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora o causar estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab (ver la sección 5.1).

La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada (ver la sección 4.4 "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada (ver la sección 4.4 "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Yuflyma.

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2.100) de embarazos recogidos prospectivamente y expuestos a adalimumab que dieron lugar a nacimientos vivos con desenlaces conocidos, incluidos más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indica un aumento de la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable primaria fue la prevalencia de los principales defectos congénitos. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un niño nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (RP sin ajustar 1,31; IC 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (RP sin ajustar 1,14; IC 95 % 0,31-4,16). La RP ajustada (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con RA y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en lo que respecta a las variables secundarias: abortos espontáneos, defectos congénitos

menores, partos prematuros, tamaño en el nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron bebés nacidos muertos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, entre ellas el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

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

Debido a la inhibición del TNFα, adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a las respuestas inmunitarias normales del recién nacido. Adalimumab solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta y entrar en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés 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 de las publicaciones indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y la presencia de adalimumab en la leche materna es en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Si se administran por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G se someten a una proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes. En consecuencia, Yuflyma puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre los efectos del adalimumab en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Yuflyma puede tener una influencia pequeña en la capacidad de conducir y utilizar máquinas Puede aparecer vértigo y deterioro de la vista tras la administración de Yuflyma (ver la sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un periodo de hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y pacientes con uveítis. En los estudios controlados pivotales participaron 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el periodo controlado..

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han descrito reacciones adversas graves para adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.
Con el uso de adalimumab, también se han descrito infecciones mortales y potencialmente mortales (como la sepsis, las infecciones oportunistas y la tuberculosis) y la reactivación del VHB y de diversas neoplasias malignas (como la leucemia, el linfoma y el HSTCL).

También se han notificado graves reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes. Entre ellas figuran notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, efectos de desmielinización central y periférica e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los efectos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en la frecuencia y el tipo a los observados en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia en la Tabla 7 a continuación: muy frecuentes
(≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones. En la columna "Clasificación por órganos y sistemas" aparece un asterisco (*) si en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8 se ofrece más información al respecto.

Tabla 7 Efectos no deseados

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonia por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis

		viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis[1)]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluido el melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide), neoplasma benigno
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmónar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia[1)]
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)] carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1)], Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis[1)], vasculitis
	Raras	Anafilaxia[1)]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Incremento de lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación

Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[1)], temblores, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Trastornos oculares	Frecuente	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos
	Poco frecuentes	Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio[1)], arritmia, insuficiencia cardíaca congestive
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar[1)], enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis,

		derrame pleural[1)]
	Raras	Fibrosis pulmonar[1)]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal[1)]
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Incremento de enzimas hepaticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B[1)] hepatitis autoinmune[1)]
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático[1)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Frecuente	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1)], urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia[1)], prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	El eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculitis cutánea[1)], reacción liquenoide en la piel[1)]
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1)]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus[1)]
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección)
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia[1)]
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuente	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso[2)]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.
** incluyendo los estudios de extensión abierta
1) incluidos 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.

Hidrosadenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Infecciones

En los ensayos controlados pivotales en niños y adultos, la incidencia de infecciones fue 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 principalmente en nasofaringiris, infecciones de las vías respiratorias altas y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó 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 de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel no melanomatoso, en una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza 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 de control (la mediana de duración del tratamiento con fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo de control). La incidencia de cáncer de piel no melanomatoso

fue de 8,8 (6,0;13,0) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3;7,6) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del control. De estos cánceres de piel, el carcinoma epidermoide se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza del 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 de control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanomatoso, es de aproximadamente 8,5 por 1 000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel no melanomatoso 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 2 003 hasta diciembre de 2 010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es aproximadamente de 2,7 por 1 000 pacientes tratados/año. La incidencia registrada para cáncer de piel no melanomatoso y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1 000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver la sección 4.4).

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab (ver la sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares iniciales negativos notificaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 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 de fase III de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

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

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

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 x LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

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

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 X LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

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

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

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

En los 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 recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo poscomercializacion.

Tratamiento simultáneo 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. 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: Inmunodepresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α).
Código ATC: L04AB04

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

Mecanismo de acción

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

Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 y ICAM-1 con un IC_{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 citocinas plasmáticas (IL-6) comparado con el inicial en pacientes con artritis reumatoide Los niveles plasmáticos de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la administración de Adalimumab. Los pacientes tratados con adalimumab, generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Adalimumab se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab se evaluó en cinco estudios aleatorizados, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses. El dolor en el lugar de la inyección de adalimumab 40 mg/0,4 ml se evaluó en dos estudios cruzados aleatorizados, con control activo, ciegos, de dos periodos-

En el estudio de AR I se evaluó a 271 pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave con edades ≥ 18 años, que no habían respondido al tratamiento con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y mostraban una respuesta no suficientemente eficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg (10 mg si no toleraban el metotrexato) semanales y cuyas dosis de metotrexato se mantuvieron fijas de 10 a 25 mg semanales. Se administraron dosis de 20, 40 u

80 mg de adalimumab o de placebo en semanas alternas durante 24 semanas.

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

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

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

En el estudio de AR V se evaluó a 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana de moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). En este estudio se 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. Una vez completadas las primeras 104 semanas, 497 pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante un máximo de 10 años

En cada uno de los estudios de AR VI y VII se evaluaron a 60 pacientes con artritis reumatoide de actividad moderada a grave que tenían ≥ 18 años de edad. Los pacientes incluidos fueron los usuarios actuales de adalimumab 40 mg/0,8 ml y calificaron su dolor promedio en el lugar de la inyección como de al menos 3 cm (en EVA de 0-10 cm) o eran sujetos que no había recibido tratamiento biológico y comenzaban con 40 mg/0,8 ml de adalimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis única de adalimumab 40 mg/0,8 ml o adalimumab 40 mg/0,4 ml, seguido de una sola inyección del tratamiento opuesto en su siguiente dosis.

La variable primaria en los estudios de AR I, II y III y la variable secundario en el estudio de AR IV fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en la semana 24 o la semana 26. La variable primaria del estudio de AR V fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los estudios de AR III y V tenían otro variable primaria adicional a las 52 semanas, el retraso de la progresión de la enfermedad (detectado por radiografía). El estudio de AR III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida. La variable primaria en los estudios de AR VI y VII fue el dolor en el lugar de la inyección inmediatamente tras la inyección medido mediante un EVA de 0 a 10 cm.

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue

constante durante los estudios de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8
Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo
(Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Estudio de AR Ia**		Estudio de AR IIa**		Estudio de AR IIIa**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 meses	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 meses	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] Estudio de AR I a las 24 semanas, estudio de AR II a las 26 semanas, y estudio de AR III a las 24 y 52 semanas
[b] 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas
[c] MTX = metotrexato
**p < 0,01, adalimumab *frente a* placebo

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

En la fase de extensión abierta del estudio III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvo esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 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 AR IV, la respuesta ACR 20 en pacientes tratados con adalimumab y cuidados estándar fue mejor de forma estadísticamente significativa que en pacientes tratados con placebo y cuidados estándar (p < 0,001).

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

En el estudio de AR V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato se tradujo 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 la Tabla 9).

Tabla 8

Respuestas ACR en estudio de AR V
(porcentaje de pacientes)

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

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

En la extensión abierta del estudio de AR 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 pacientes 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 el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 [PCR] < 2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente de 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 el estudio de extensión abierta, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre estos, se notificó que 109 sujetos (63,7 %) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el ensayo de AR 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 (ITS) 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 la Tabla 10).

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

79 de los 207 pacientes tratados con adalimumab 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 40 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.

Tabla 10
Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el estudio III de la AR

	Placebo MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg cada dos semanas	Placebo/MTX adalimumab/MTX (intervalo de confianza del 95 %[b])	Valor de p
Índice Total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Índice JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexato
[b] Intervalos de confianza del 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.
[c] Basado en el análisis de rango
[d] Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de AR V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver la Tabla 11).

Tabla 11
Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el estudio de AR V

	MTX n = 257 (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab n = 274 (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab/ MTX n = 268 (intervalo de confianza 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

[a] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con Adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[b] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Adalimumab y el tratamiento combinado con Adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[c] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

23,7 % y 36,7 % respectivamente

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud (HAQ) 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 inicio hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el ensayo de AR 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) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) en los tres estudios en los que se evaluó (ensayos de artritis reumatoide I, III, IV).

En el ensayo de AR III, la mayoría de los sujetos que consiguieron mejora en el rendimiento físico 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) y se mantuvo a lo largo de este periodo de tiempo.

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

Dolor en el lugar de la inyección

Para los ensayos cruzados agrupados de artritis reumatoide VI y VII, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre adalimumab 40 mg/0,8 ml y adalimumab 40 mg/0,4 ml para el dolor en el lugar de inyección inmediatamente tras la dosificación (media EVA de 3,7 cm frente a 1,2 cm, escala de 0 a 10 cm, $P < 0,001$). Esto representaba una mediana en la reducción del dolor en el lugar de la inyección del 84 %.

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 puntuación media inicial de la actividad de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional. Setenta y nueve pacientes (20,1 %) fueron tratados de forma simultánea con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9,4 %) con glucocorticoides. Tras el periodo ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron 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 a las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente tratamiento de rescate en abierto con adalimumab 40 mg subcutáneo administrado en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como pacientes que no respondieron al tratamiento en los análisis estadísticos doble ciego.

En el estudio I de espondilitis anquilosante más amplio, 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 semana 2 y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 12).

Tabla 12
Respuestas de eficacia del estudio I de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.

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

***,** Estadísticamente significativa a $p < 0,001$, $< 0,01$ para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo en las semanas 2, 12 y 24
[a] Evaluaciones en la espondilitis anquilosante
[b] Índice de Bath para la actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante

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

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

Espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA

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

Estudio EspA ax-nr I

En el estudio EspA ax-nr I, se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg en semanas alternas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración en 185 pacientes con

EspA ax-nr (la puntuación media inicial de la actividad de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,4 en pacientes tratados con adalimumab y 6,5 en aquellos en placebo) que presentaron respuesta insuficiente o intolerancia a ≥ 1 AINE, o contraindicación para AINE.

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

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

Respuesta doble ciego en la semana 12	**Placebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS remisión parcial	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS Enfermedad inactiva	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] RMN Articulaciones sacroilíacas[d,i]	-0.6	-3.2**
SPARCC RMN Espinal[d,j]	-0.2	-1,8**

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

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

Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejoría significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroilíacas y espinal, medido por PCR hs y RMN, hasta las semanas 156 y 104, respectivamente

Calidad de vida y rendimiento físico

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

salud y el rendimiento físico durante la fase de extensión abierta hasta la semana 156.

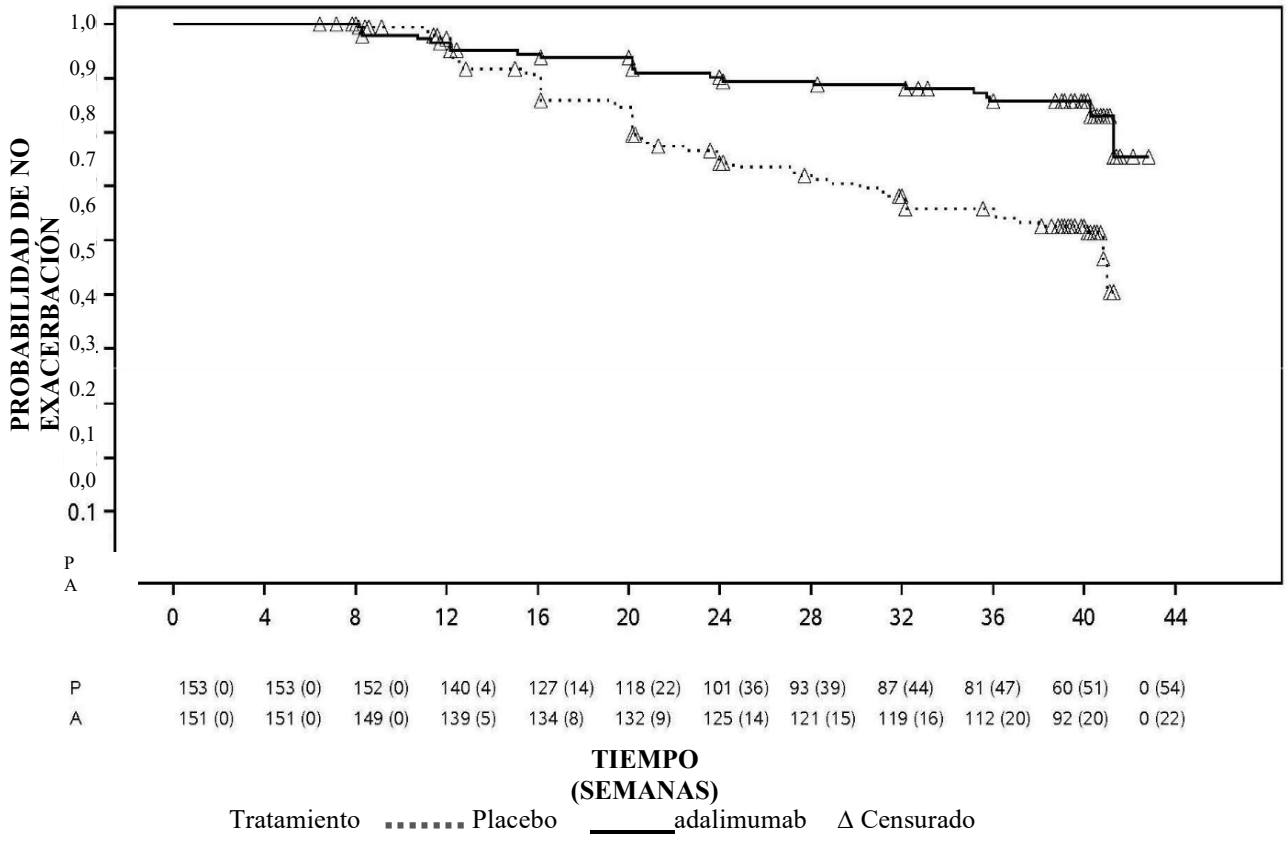
Estudio EspA ax-nr II

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

La variable de eficacia principal fue la proporción de pacientes sin exacerbación de la semana 68 del estudio. Se definió "exacerbación" como ASDAS ≥ 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 presentó una exacerbación de la 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 exacerbación en el estudio EspA ax-nr II



Nota: P = placebo (Número en riesgo [con exacerbación]); A = Adalimumab (Número en riesgo [con exacerbación]).

Entre los 68 pacientes que sufrieron una exacerbación 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 estudio EspA ax-nr II

Doble ciego Respuesta en la semana 68	**Placebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1	70,4 %***
ASAS[a,b] 40	45,8	65,8 %***
ASAS[a] Remisión parcial	26,8	42,1 %**
ASDAS[c] Enfermedad inactiva	33,3	57,2 %***
Exacerbación parcial[d]	64,1	40,8 %***

[a] Sociedad internacional de evaluación de las espondiloartritis
[b] El inicio se define como el inicio de la fase abierta cuando los pacientes presentan enfermedad activa.
[c] Puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante
[d] Exacerbación parcial definida como ASDAS ≥ 1,3 pero < 2,1 en 2 visitas consecutivas.
***,** Estadísticamente significativa p < 0,001 y < 0,01, respectivamente, en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

Artritis psoriásica

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

No existen suficientes indicios acerca de la eficacia de adalimumab en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante, debido al número reducido de pacientes estudiados.

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

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

Semana 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p < 0,001 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo
*** p < 0,05 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo
N/A no aplicable

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

En los estudios de artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiográficos. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio del estudio y en la semana 24 durante el periodo doble ciego, en el que los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab o con placebo, y también en la semana 48, durante la fase abierta del ensayo en la que todos los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab. Se utilizó un Índice Total de Sharp (ITS) 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 inicial (media ± DE) 0,8 ± 2,5 en el grupo de placebo (en la semana 24) frente a 0,0 ± 1,9, p < 0,001, en el grupo de adalimumab (en la semana 48).

De los pacientes en tratamiento con adalimumab que en la semana 48 de tratamiento no mostraron progresión radiográfica respecto a la situación inicial (n = 102), el 84 % tampoco mostró progresión radiográfica tras 144 semanas de tratamiento.

En la semana 24, los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el rendimiento físico, evaluada mediante los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF 36, comparado con los del grupo placebo. La mejora en el rendimiento físico continuó durante la fase abierta de extensión del estudio hasta la semana 136.

Psoriasis

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

En el estudio clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI ≥ 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta ≥PASI 75 en la semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, volvieron a ser aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician´s Global Assesment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %).

En el estudio clínico Psoriasis II (CHAMPION) se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab *frente a* metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de MTX 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 MTX pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con MTX que consiguieron una respuesta ≥PASI 50 en la semana 8 o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI inicial era 19,7 y la puntuación PGA inicial comprendía desde "media" (< 1 %) a "moderada" (48 %), a "grave" (46 %) o a "muy grave" (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis Fase I y Fase II 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 primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la semana 16 (véanse las Tablas 16 y 17).

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

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

[a] Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como tasa ajustada por centro

[b] p < 0,001; adalimumab frente a. placebo

Tabla 17
Estudio Ps II (CHAMPION) Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**40 mg de adalimumab cada 2 semanas N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Aclaramiento total/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab frente a placebo

[b] p < 0,001 adalimumab frente a metotrexato

[c] p < 0,01 adalimumab frente a placebo

[d] p < 0,05 adalimumab frente a metotrexato

En el estudio de psoriasis I, el 28 % de pacientes que respondieron al tratamiento PASI 75 y volvieron a ser aleatorizados a placebo en la semana 33 experimentaron una "pérdida de respuesta adecuada" (puntuación PASI entre las semanas 33 y 52 que se tradujo en < PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativo 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 volver a ser aleatorizados a

placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

Un total de 233 pacientes que respondieron a 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 como que no respondían al tratamiento, 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 pacientes que respondieron de forma estable 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 (estudios I y II) y metotrexato (estudio II). En el estudio I, las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

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

En el estudio de psoriasis III (REACH) se 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 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 o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % frente al 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el estudio Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas adicionales. 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 la Tabla 18). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (ASC ≥ 10 % [60 % de los pacientes] y ASC < 10 % y ≥ 5 % [40 % de los pacientes]).

Tabla 18
Estudio Ps IV Resultados de eficacia en las semanas 16, 26 y 52

Variable	Semana 16 Placebo-Control		Semana 26 Placebo-Control		Semana 52 Abierto
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 109	Placebo N=108	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 109	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Cambio porcentual en la puntuación tota ungueal NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] 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.

Hidrosadenitis 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 hidrosadenitis supurativa (HS) de moderada a grave que eran intolerantes, tenían contraindicación o respuesta inadecuada al tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos 3 meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadío de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios.

En el estudio HS-I (PIONEER I) se evaluó a 307 pacientes en 2 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 volvieron a ser aleatorizados en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, adalimumab 40 mg en semanas alternas o placebo de la semana 12 a la semana 35). Los pacientes aleatorizados a placebo en el periodo A fueron asignados a recibir adalimumab 40 mg semanal en el periodo B.

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

Los pacientes que participaron en los estudios HS-I y HS-II fueron inscritos 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 3 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

fístulas drenantes utilizando la Respuesta Clínica de Hidrosadenitis 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 fístulas drenantes con respecto al inicio). La reducción del dolor cutáneo asociado a la HS se evaluó utilizando una Escala de Evaluación Numérica en los pacientes que entraron al estudio con una puntuación inicial 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 la HS (ver la Tabla 19), en la semana 12. El riesgo de exacerbación de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales del tratamiento.

Tabla 19
Resultados de eficacia en la semana 12, estudios HS-I y II

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

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

[a] De todos los pacientes aleatorizados.

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

El tratamiento con adalimumab 40 mg semanal redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes. En las 12 primeras semanas de tratamiento en los estudios HS-I y HS-II, de manera aproximada, dos veces la proporción de pacientes en el grupo de placebo comparado con aquellos en el grupo de adalimumab experimentaron un empeoramiento de abscesos (23,0 % frente a 11,4 %, respectivamente) y fístulas drenantes (30,0 % frente a 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 de la 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 de 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 la Tabla 20).

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

	Placebo (retirada del tratamiento) N = 73	**Adalimumab 40 mg semanas alternas N = 70**	**Adalimumab 40 mg semanales N = 70**
Semana 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1%)

Semana 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

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

[b] Pacientes que cumplieron los criterios especificados en el protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como pacientes que no responden al tratamiento.

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 1500 pacientes con enfermedad de Crohn de 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 o inmunomoduladores, y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI <150) en dos estudios, estudio de EC I (CLASSIC I) y estudio de EC II (GAIN). En el estudio de EC 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 EC 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 que no respondieron al tratamiento principal fueron excluidos de los estudios y, por tanto, no fueron evaluados.

En el estudio de EC III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de EC 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 EC I y II se presentan en la Tabla 21.

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

	Estudio EC I: Pacientes sin tratamiento previo con infliximab			**Estudio EC II: Pacientes con tratamiento previo con infliximab**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
Semana 4					

Remisión clínica	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Respuesta clínica (CR-100)	24%	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Todos los p-valores se refieren a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
*p < 0,001
**p < 0,01

Se observaron incidencias similares de remisión para las pautas posológicas 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 EC III, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis principal. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la Tabla 22. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

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

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

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

* p < 0,001 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
** p < 0,02 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
[a] De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43 % de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab respondieron 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 la sección 4.2).

Se realizó un seguimiento durante 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del estudio I de EC y 272/777 pacientes de los estudios II u III de EC. 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 EC 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 a adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg comparado con placebo y se observó en las semanas 26 y 56 en los grupos de tratamiento con adalimumab comparado con placebo durante el estudio de EC III.

Colitis ulcerosa

Se evaluaron la seguridad y eficacia de múltiples dosis de adalimumab en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 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 del TNF que recibieron bien placebo en las semanas 0 y 2; bien 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguidos de 80 mg en la semana 2; o bien 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguidos de 40 mg en la semana 2. Después de la semana 2, los pacientes en ambos grupos de adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas Se evaluó la remisión clínica (definida como puntuación Mayo ≤ 2 con ninguna subpuntuación > 1) en la semana 8.

En el estudio UC-II, 248 pacientes recibieron 160 mg de adalimumab en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada dos semanas a partir de entonces, y 246 pacientes recibieron placebo. 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 de la población general del estudio 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	**40 mg de adalimumab cada 2 semanas**
Semana 52	**N=246**	**N=248**
respuesta clínica	18 %	30 %*
remisión clínica	9 %	17 %*
curación de la mucosa	15 %	25 %*
remisión libre de esteroides ≥ 90 días[a]	6 %	13 %*
	(N = 140)	**(N = 150)**
semanas 8 y 52		
respuesta mantenida	12 %	24 %**
remisión mantenida	4 %	8 %*
curación mantenida de la mucosa	11 %	19 %*

La remisión clínica es una puntuación de Mayo ≤ 2 con ninguna subpuntuación > 1.
La respuesta clínica se reduce en una puntuación de Mayo respecto al inicio ≥ 3 puntos y ≥ 30 %, más una reducción de la subpuntación del sangrado rectal [RBS] ≥ 1 o una RBS absoluta de 0 o 1.
*p < 0,05 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab frente a placebo
**p < 0,001 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab frente a placebo
[a] 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 ≥ 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 sin tratamiento previo para anti-TNF. Entre los pacientes en los que habían fracasado tratamientos previos anti-TNF en la semana 52 estaban en remisión un 3 % con placebo y un 10 % con adalimumab.

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

Tasas de hospitalización

Durante las 52 semanas de los estudios UC-I y UC-II, se observaron tasas menores de hospitalizaciones por cualquier causa y de hospitalizaciones relacionadas con la UC en pacientes del grupo de tratamiento con adalimumab comparado con los pacientes del grupo de 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 de 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 mejora en la puntuación del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ).

Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunodepresor 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 con corticoesteroides (de 10 a 35 mg/día de prednisona oral) al inicio para controlar su enfermedad. Posteriormente, los pacientes se sometieron a una pauta de reducción obligatoria con una discontinuación completa de corticoesteroides en la semana 19.

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

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

tuvieran acceso a adalimumab.

Respuesta clínica

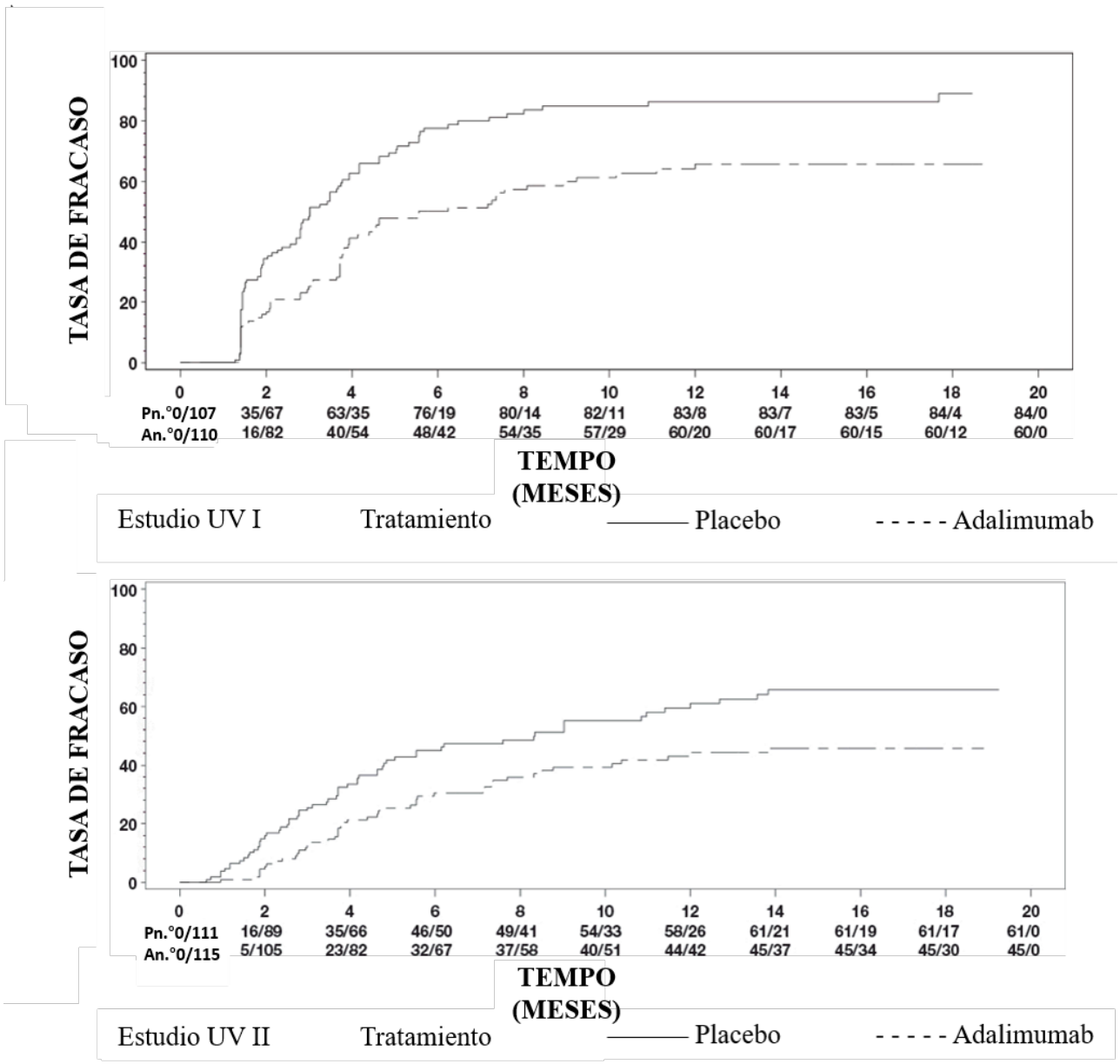
Los resultados de ambos estudios pusieron de manifiesto una reducción estadísticamente significativa del riesgo del fracaso terapéutico en pacientes tratados con adalimumab frente a aquellos pacientes que recibieron placebo (ver la Tabla 24). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido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

Tabla 24
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en los estudios UVI y UVII

Análisis Tratamiento	N	Fracaso N (%)	Tiempo medio hasta el fracaso (meses)	HR[a]	IC del 95 % para HR[a]	Valor p[b]
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 del estudio UV I o después de esta						
Análisis principal (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0.50	0,36; 0,70	< 0,001
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 2 del estudio UV II o después de esta						
Análisis principal (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

Nota: El fracaso terapéutico hasta o después de la semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como efecto. Las retiradas por razones diferentes al fracaso terapéutico fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.
[a] HR de adalimumab frente a placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.
[b] Valor de *P* bilateral de la prueba del orden logarítmico.
[c] NE = no estimable. Menos de la mitad de que un sujeto en riesgo tuviera un efecto.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 (estudio UV I) o en la semana 2 (Estudio UV II), o después de estas



Nota: Pn.° = placebo (Número de efectos/Número en riesgo); An.° = Adalimumab (Número de efectos/Número en riesgo).

En el estudio UV I se observaron diferencias estadísticamente significativas para cada componente del fracaso terapéutico 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 aptos (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a la vitrectomía) y fueron excluidos del análisis principal de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74 %) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Partiendo del enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) estaban en inactividad (ninguna lesión inflamatoria activa, grado de celularidad en la cámara anterior ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤ 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 en la semana 78. Los datos más allá de la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos inscritos 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

Durante el tratamiento con adalimumab se pueden desarrollar anticuerpos antialimumab. La formación de anticuerpos antiadalimumab
se asocia a un incremento en el aclaramiento y una reducción de la eficacia de adalimumab.
No existe ninguna correlación aparente entre la presencia de anticuerpos antiadalimumab 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 que no habían recibido tratamiento previo como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de AINE o prednisona (≤ 0,2 mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 25.

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

Grupo de edad	Número inicial de pacientes n (%)	Dosis mínima, media y máxima
de 4 a 7 años	31 (18.1)	10, 20 y 25 mg
de 8 a 12 años	71 (41.5)	20, 25 y 40 mg
de 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 la exacerbación de la enfermedad adalimumab 24 mg/m2 hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios exacerbación se definieron como un empeoramiento ≥ 30 % desde el inicio en ≥ 3 de 6 principal de criterios ACR pediátricos básicos, en ≥ 2 articulaciones activas y la 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 reclutados en la fase de extensión abierta.

Tabla 26
Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo de AIJ

Estrato	MTX		No MTX	
Fase				
Inicial abierta tras 16 semanas				
ACR-pediátrico 30 respuesta (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)
Exacerbaciones de la enfermedad después de 32 semanas[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mediana de tiempo hasta exacerbación de la enfermedad	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

[a] Respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo.
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

La respuesta global fue generalmente mejor y, menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y MTX en comparación con adalimumab solo. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con MTX y para uso en monoterapia en pacientes para los que el uso de MTX no es apropiado (ver la 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^2 de área de superficie corporal de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única mediante inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio, la mayoría de los sujetos se trataron con MTX concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINE.

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5 % y del 90,0 %, respectivamente, usando la

aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la Semana 12 y en la Semana 24 fue del 90,3 %/61,3 %/38,7 % y del 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR 30 pediátrico) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrico 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 la 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^2 de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo en semanas alternas durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m^2 de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. El criterio principal del estudio fue el porcentaje de cambio respecto al inicio a la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor o sensibilidad), que se alcanzó con una disminución porcentual 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 -50,0 %) 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 presentó mejoras clínicas en la variable secundarios como el número de zonas de entesitis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la repuesta ACR 50 pediátrica 50 y la respuesta ACR 70 pediátrica.

Psoriasis en placas pediátrica

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

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

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

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

[a] MTX = metotrexato
[b] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX
[c] 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 (es decir, un empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). A continuación, se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas y se observó un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el periodo doble ciego: respuesta PASI 75 del 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 respuestas 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.

Hidrosadenitis supurativa en adolescentes

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia de adalimumab para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice según 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 considerablemente 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 la 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 (EC) 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 al tratamiento convencional (incluyendo un corticoesteroide 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 las pautas de mantenimiento de la dosis baja o dosis estándar que se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28 Pauta posológica de mantenimiento

Paciente Peso	Dosis baja	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg cada dos semanas	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	20 mg cada dos semanas	40 mg cada dos semanas

Resultados de eficacia

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

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

Tabla 29 Estudio de EC pediátrica PCDAI Remisión y respuesta clínica			
	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas N = 93	**Dosis bajas 20/10 mg semanas alternas N = 95**	**Valor 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 p para la comparación de dosis estándar *frente a* dosis baja.			

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

[1] valor p para la comparación de dosis estándar *frente a* dosis baja.
[2] el tratamiento con inmunodepresores solo se puede interrumpir en la semana 26 o después de esta, a criterio del investigador si el sujeto cumple los criterios de respuesta clínica
[3] definido como cierre de todas las fistulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas posteriores al inicio.

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

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

Cien pacientes (n = 100) del estudio de EC pediátrica continuaron en una extensión abierta del estudio a largo plazo. Tras 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74,0 % de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92,0 % 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 había fracasado a un tratamiento anti-TNF anterior. Los pacientes que recibían corticoides durante la selección pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoesteroides 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 ≥ 2 puntos y ≥ 30% desde el inicio) para recibir tratamiento de mantenimiento con adalimumab a una dosis de mantenimiento 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 ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual > 1) en la semana 8, y la remisión clínica según la puntuación Mayo completa (FMS, Full Mayo Score) (definida como una puntuación Mayo de ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual > 1) en la semana 52 en pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según la PMS en la semana 8.

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

Tabla 31: Remisión clínica según PMS a las 8 semanas

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

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

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

Tabla 32: Resultados de eficacia a las 52 semanas

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

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

Tabla 33: Resultados de las variables exploratorios según PUCAI

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

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2
[c] Sin incluir la dosis de inducción 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
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana
Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6
Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación
Nota 3: Los pacientes sin valores en semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.

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

Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y 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.

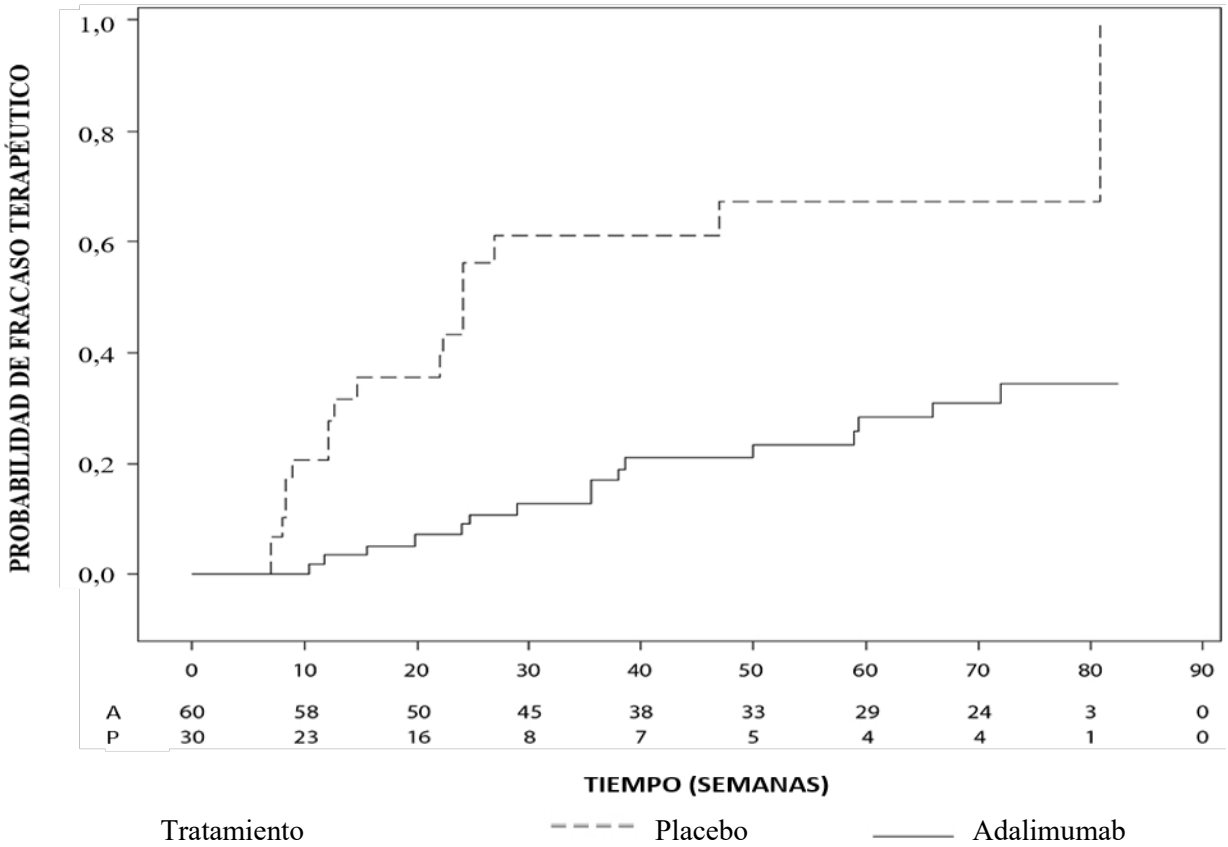
Uveítis pediátrica

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron resistentes al menos a 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 inicial de metotrexato.
La variable primaria fue "el tiempo hasta el fracaso terapéutico". Los criterios determinantes del fracaso 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, lo cual impedía 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 el fracaso terapéutico, en comparación con el placebo (ver la Figura 3, P < 0,0001 de la prueba del orden logarítmico). La mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos presentaron fracaso terapéutico. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fracaso terapéutico en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgos (HR = 0,25 [IC 95 %: 0,12 - 0,49]).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta el fracaso terapéutico en el estudio de uveítis pediátrica



Nota: P = Placebo (número en riesgo); A = Adalimumab (número en riesgo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, y se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, calculada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de la fase 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 de 8 a 9 µg/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente a la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana.

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

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

Tras la administración de 24 mg/m^2 (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 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.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la concentración media (±DE) 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 (±DE) 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 hidrosadenitis 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 basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Dado que la exposición a adalilumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 5,5 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 los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción abierta 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 (±DE) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue 15,7 ± 6,6 μg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6 ± 6,1 μg/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

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

En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 μg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 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 ± 3,28 μg/ml en la semana 52. Para pacientes que recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica media (± DE) de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de 15,7 ± 5,60 μg/ml en la semana 52.

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

La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una < 6 años. Las

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

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

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

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

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriásicas crónicas graves se establecieron por PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas, respectivamente. PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab ambas con un EC50 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 1300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una mayor correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia renal o hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Ácido acético
Acetato de sodio trihidrato
Glicina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

La jeringa precargada o pluma precargada de Yuflyma se puede almacenar a una temperatura máxima de 25 ºC durante un periodo de hasta 31 días. La jeringa precargada o pluma precargada debe protegerse de la luz, y desecharse si no se utiliza en el plazo de 31 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable en un jeringa precargada (vidrio de tipo I) con una goma de bromobutilo) y una aguja con un protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:
- 1 jeringa precargada (0,4 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 2 jeringas precargadas (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.
- 4 jeringas precargadas (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.
- 6 jeringas precargadas (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja

La jeringa es de vidrio tipo I y contiene un émbolo (goma de bromobutilo) y una aguja con protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:
- 1 jeringa precargada con protector de aguja (0,4 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 2 jeringas precargadas con protector de aguja (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.
- 4 jeringas precargadas con protector de aguja (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.
- 6 jeringas precargadas con protector de aguja (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.

Yuflyma 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución inyectable en una pluma precargada para uso del paciente que contiene un jeringa precargada. La jeringa de dentro de la pluma es de vidrio de tipo I y contiene un émbolo (goma de bromobutilo) y una aguja con protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:
- 1 pluma precargada (0,4 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 2 plumas precargadas (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.

- 4 plumas precargadas (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.
- 6 plumas precargadas (0,4 ml de solución estéril) con 1 toallita impregnada en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

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

Fecha de la primera autorización: 11/febrero/2021

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Yuflyma 80 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada unidosis de 0,8 ml contiene 80 mg de adalimumab.

Yuflyma 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada unidosis de 0,8 ml contiene 80 mg de adalimumab.

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

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

3. FORMA FARMACEÚTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente o ligeramente opalescente, incolora o marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Yuflyma en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

Yuflyma puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado.

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

Psoriasis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para una terapia sistémica.

Hidrosadenitis supurativa (HS)

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional HS (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

Enfermedad de Crohn

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a pesar de un ciclo completo y adecuado de tratamiento con corticoesteroides o inmunodepresores; o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años de edad) que presenten una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo el tratamiento nutricional principal y un corticoesteroide o un inmunomodulador, o que no toleren o tengan contraindicaciones para dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta insuficiente al tratamiento convencional, incluidos corticoesteroides y 6 mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Uveítis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la panuveitis intermedia, posterior y no infecciosa en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada a los corticoesteroides, en los pacientes con necesidad de ahorradores de corticosteriodes, o en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de uveítis anterior no infecciosa crónica pediátrica en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

4.2 Posología y forma de administración

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

paciente.

Después de la formación adecuada en la técnica de la inyección, los pacientes podrán autoinyectarse Yuflyma si su médico determina que es adecuado y con un seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Yuflyma, deben optimizarse otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides o inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas como una dosis única por inyección subcutánea. El metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con Yuflyma.

Los glucocorticoides, los salicilatos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o los analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Yuflyma. En cuanto a la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad aparte de metotrexato, ver las secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución de la respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea, seguido de 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada y / o pluma precargada está disponible para la dosis de mantenimiento.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a Yuflyma de 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar detenidamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis (ver la sección 5.1). Si la respuesta adecuada se consigue con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Yuflyma para los pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg al principio, el día 1 (administrados como dos inyecciones de 80 mg en un día o como un inyeccion de 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas más tarde, el día 15. Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, se podrá volver a introducir Yuflyma 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (ver la sección 5.1).

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente (ver la sección 5.1).

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que se necesite una respuesta más rápida al tratamiento, se puede utilizar la pauta posológica de 160 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 80 mg en un día o como un inyeccion de 80 mg por día durante dos días consecutivos), 80 mg en la semana 2, sabiendo que el riesgo de efectos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Como alternativa, si un paciente ha dejado de tomar Yuflyma y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Yuflyma. Hay poca experiencia sobre la reanudación de la administración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para los pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 80 mg en un día o como un inyeccion de 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica por lo general se consigue en 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Yuflyma no se debe continuar en pacientes que no han respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. La experiencia en el inicio

del tratamiento con adalimumab solo es limitada. El tratamiento con Yuflyma puede iniciarse en combinación con corticoesteroides o con otros inmunomoduladores no biológicos. Los corticoesteroides concomitantes pueden ir disminuyendo progresivamente conforme a la práctica clínica, comenzando dos semanas después de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado (ver la sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica

Psoriasis pediátrica en placas

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Yuflyma en niños de 4 a 17 años para la psoriasis en placas. La dosis recomendada de Yuflyma es de un máximo de 40 mg por dosis.

Hidrosadenitis supurativa adolescente (a partir de los 12 años de edad, con un peso mínimo de 30 kg)

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado y la simulación farmacocinética (ver la sección 5.2).

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

En los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a 40 mg de Yuflyma cada dos semanas se puede considerar un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente sin mejora en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, puede volver a introducirse Yuflyma según corresponda.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente (véanse los de adultos en la sección 5.1).

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años de edad se

basa en el peso corporal (Tabla 1). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 1. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes con 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 debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 2). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

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

	• 80 mg en la semana 2 (administrados como un inyeccion de 80 mg en un día)	

[*] Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Yuflyma 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 adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

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

Tabla 3. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con uveítis

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

Cuando se inicia el tratamiento con Yuflyma, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes
≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad (ver la sección 5.2).

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

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado (ver la sección 5.1).

Forma de administración

Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Yuflyma está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

4.3 Contraindicaciones

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

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas (ver la sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV) (ver la sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben recogerse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Yuflyma. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cuatro meses, la vigilancia debe continuar durante todo este periodo.

El tratamiento con Yuflyma no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que la infección esté controlada. En los pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y los pacientes que han viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Yuflyma antes de iniciar el tratamiento (ver *Otras infecciones oportunistas*).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Yuflyma se debe interrumpir si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a las infecciones, incluido el uso de inmunodepresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, como la sepsis, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, víricas u otras infecciones oportunistas como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistis en pacientes que reciben adalimumab.

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

Tuberculosis

La tuberculosis, incluida la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, se ha notificado en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y del tratamiento inmunodepresor anterior o actual. Se deben realizar pruebas de selección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que la conducta y los resultados de estas pruebas se registren en la tarjeta de información para el paciente. Se recuerda a los médicos prescriptores el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

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

En todas las situaciones que se describen a continuación, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento se debe considerar muy detenidamente.

Si se sospecha que existe una tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento adecuado con un tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar Yuflyma, y de conformidad con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Yuflyma en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito por tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras eran tratados con adalimumab.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si durante o después del tratamiento con Yuflyma aparecen signos o síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, apatía).

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones micóticas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en los pacientes que toman antagonistas del TNF, lo que ha dado lugar a retrasos en el tratamiento adecuado, que a veces ha conllevado resultados mortales.

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea o infiltraciones pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin choque concomitante, se debe sospechar una infección micótica invasiva y debe interrumpirse inmediatamente la administración de Yuflyma. El diagnóstico y la administración de la terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe hacerse en consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo). Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma. En los pacientes que dan positivo para infección por el hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Yuflyma e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se han asociado en raras ocasiones con la nueva aparición o

la exacerbación de los síntomas clínicos o los indicios radiográficos de la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos prescriptores deben actuar con cautela al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con trastornos de desmielinización del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la posibilidad de suspender el uso de Yuflyma si se desarrolla alguno de esos trastornos. Se sabe que existe una asociación entre la uveítis intermedia y los trastornos de desmielinización central. Se debe realizar una evaluación neurológica en los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma y regularmente durante el tratamiento para evaluar la existencia o el desarrollo de trastornos de desmielinización central.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Yuflyma e iniciarse el tratamiento adecuado.

Inmunodepresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo pruebas de depresión de hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambio en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF comparado con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue poco frecuente. En el marco de la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de tumores malignos, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluido adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron los linfomas. Los demás casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas poco frecuentes, generalmente asociadas a la inmunodepresión. No se puede excluir el riesgo de que se desarrollen neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Yuflyma. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Yuflyma (ver la sección 4.8).

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Yuflyma de estos pacientes (ver la sección 4.8).

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Yuflyma. También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab (ver la sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorios para evaluar el uso de otro con antagonistas de factor, infliximab, en pacientes con moderada a grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se notificaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial de ser grandes fumadores. Por lo tanto, se debe tener cuidado al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de neoplasia maligna por fumar mucho.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que corren un mayor riesgo de padecer displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria), o que hayan tenido un historial previo de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Informes muy poco frecuentes de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica se han notificado con antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, moretones, hemorragias, palidez) mientras están en Yuflyma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Yuflyma en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunaciones

En un estudio realizado en 226 adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna del virus trivalente de la gripe. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en los pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento de Yuflyma.

Los pacientes en Yuflyma pueden recibir las vacunas concomitantes, excepto para las vacunas vivas. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) para lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda para 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva han sido notificados también en pacientes que reciben adalimumab. Yuflyma debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II de la NYHA). Yuflyma está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave (ver la sección 4.3). El tratamiento con Yuflyma debe suspenderse en pacientes que desarrollan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o presentan un empeoramiento de estos.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Yuflyma puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes . Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus tras el tratamiento con Yuflyma y es positivo para los anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se le debe administrar más tratamiento con Yuflyma (ver la sección 4.8).

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios clínicos se observaron infecciones graves con el uso simultáneo de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin mayor beneficio clínico comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los efectos adversos observados con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra (ver la sección 4.5).

La administración concomitante de adalimumab con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra, abatacept) u otros antagonistas del TNF no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas (ver la sección 4.5).

Cirugía

La experiencia en materia de seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab es limitada. La semivida larga de adalimumab debe tomarse en consideración si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras esté con Yuflyma debe ser vigilado de cerca para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia en materia de seguridad de los pacientes que se someten a una artroplastia mientras reciben adalimumab es limitada.

Obstrucción en el intestino delgado

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora o causar estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio

lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab (ver la sección 5.1).

La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada (ver la sección 4.4 "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada (ver la sección 4.4 "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Yuflyma.

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2.100) de embarazos recogidos prospectivamente y expuestos a adalimumab que dieron lugar a nacimientos vivos con desenlaces conocidos, incluidos más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indica un aumento de la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se inscribieron 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. El principal variable fue la prevalencia de los principales defectos congénitos. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un niño nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (RP sin ajustar 1,31; IC 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (RP sin ajustar 1,14; IC 95 % 0,31-4,16). La RP ajustada (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con RA y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en lo que respecta a las variables secundarias: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, partos prematuros, tamaño en el nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron bebés nacidos muertos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, entre ellas el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

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

Debido a la inhibición del TNFα, adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a las respuestas inmunitarias normales del recién nacido. Adalimumab solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta y entrar en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés 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 de las publicaciones indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y la presencia de adalimumab en la leche materna es en concentraciones del

0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Si se administran por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G se someten a una proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes. En consecuencia, Yuflyma puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre los efectos del adalimumab en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Yuflyma puede tener una influencia pequeña en la capacidad de conducir y utilizar máquinas Puede aparecer vértigo y deterioro de la vista tras la administración de Yuflyma (ver la sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un periodo de hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y pacientes con uveítis. En los estudios controlados pivotales participaron 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el periodo controlado..

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han descrito reacciones adversas graves para adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.
Con el uso de adalimumab, también se han descrito infecciones mortales y potencialmente mortales (como la sepsis, las infecciones oportunistas y la tuberculosis) y la reactivación del VHB y de diversas neoplasias malignas (como la leucemia, el linfoma y el HSTCL).

También se han notificado graves reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes. Entre ellas figuran notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, efectos de desmielinización central y periférica e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los efectos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en la frecuencia y el tipo a los observados en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistema y la frecuencia en la Tabla 4 a continuación: muy frecuentes

(≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones. En la columna "Clasificación por órganos y sistemas" aparece un asterisco (*) si en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8 se ofrece más información al respecto.

Tabla 4 Efectos no deseados

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

	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)] carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1)], Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis[1)], vasculitis
	Raras	Anafilaxia[1)]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Incremento de lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[1)], temblores, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Trastornos oculares	Frecuente	Alteración visual, conjuntivitis,

		blefaritis, hinchazón de los ojos
	Poco frecuentes	Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio[1)], arritmia, insuficiencia cardíaca congestive
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar[1)], enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural[1)]
	Raras	Fibrosis pulmonar[1)]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal[1)]
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Incremento de enzimas hepaticas

	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B[1)] hepatitis autoinmune[1)]
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático[1)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Frecuente	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1)], urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia[1)], prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	El eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculitis cutánea[1)], reacción liquenoide en la piel[1)]
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1)]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus[1)]
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección)

	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia[1)]
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuente	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso[2)]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.
** incluyendo los estudios de extensión abierta
[1)] incluidos 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.

Hidrosadenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Infecciones

En los ensayos controlados pivotales en niños y adultos, la incidencia de infecciones fue 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 principalmente en nasofaringiris, infecciones de las vías respiratorias altas y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó 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 de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel no melanomatoso, en una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab *frente* a una incidencia de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo de control (la mediana de duración del tratamiento con fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo de control). La incidencia de cáncer de piel no melanomatoso fue de 8,8 (6,0;13,0) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3;7,6) por 1000 pacientes/año en los pacientes del control. De estos cánceres de piel, el carcinoma epidermoide se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanomatoso, es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel no melanomatoso es de aproximadamente un 9,6 por 1000 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 hasta diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La incidencia registrada para cáncer de piel no melanomatoso y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver la sección 4.4).

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab (ver la sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares iniciales negativos notificaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 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 de fase III de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

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

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

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 x LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

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

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 X LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

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

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con

una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 2,4 % en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

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

En los 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 recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo poscomercializacion.

Tratamiento simultáneo 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. 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: Inmunodepresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α).
Código ATC: L04AB04

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

Mecanismo de acción

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

Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en

los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 y ICAM-1 con un IC_{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 citocinas plasmáticas (IL-6) comparado con el inicial en pacientes con artritis reumatoide Los niveles plasmáticos de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la administración de Adalimumab. Los pacientes tratados con adalimumab, generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Adalimumab se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab se evaluó en cinco estudios aleatorizados, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses. El dolor en el lugar de la inyección de adalimumab 40 mg/0,4 ml se evaluó en dos estudios cruzados aleatorizados, con control activo, ciegos, de dos periodos-

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

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

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

En el estudio de AR IV se evaluó básicamente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave con edades ≥ 18 años. Los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con

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

En el estudio de AR V se evaluó a 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana de moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). En este estudio se 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. Una vez completadas las primeras 104 semanas, 497 pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante un máximo de 10 años

En cada uno de los estudios de AR VI y VII se evaluaron a 60 pacientes con artritis reumatoide de actividad moderada a grave que tenían ≥ 18 años de edad. Los pacientes incluidos fueron los usuarios actuales de adalimumab 40 mg/0,8 ml y calificaron su dolor promedio en el lugar de la inyección como de al menos 3 cm (en EVA de 0-10 cm) o eran sujetos que no había recibido tratamiento biológico y comenzaban con 40 mg/0,8 ml de adalimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis única de adalimumab 40 mg/0,8 ml o adalimumab 40 mg/0,4 ml, seguido de una sola inyección del tratamiento opuesto en su siguiente dosis.

La variable primaria en los estudios de AR I, II y III y la variable secundario en el estudio de AR IV fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en la semana 24 o la semana 26. La variable primaria del estudio de AR V fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los estudios de AR III y V tenían otro variable primaria adicional a las 52 semanas, el retraso de la progresión de la enfermedad (detectado por radiografía). El estudio de AR III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida. La variable primaria en los estudios de AR VI y VII fue el dolor en el lugar de la inyección inmediatamente tras la inyección medido mediante un EVA de 0 a 10 cm.

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los estudios de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5
Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo
(Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Estudio de AR Ia**		Estudio de AR IIa**		Estudio de AR IIIa**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 meses	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 meses	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] Estudio de AR I a las 24 semanas, estudio de AR II a las 26 semanas, y estudio de AR III a las 24 y 52 semanas
[b] 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas
[c] MTX = metotrexato
**p < 0,01, adalimumab *frente a* placebo

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

En la fase de extensión abierta del estudio III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvo esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 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 AR IV, la respuesta ACR 20 en pacientes tratados con adalimumab y cuidados estándar fue mejor de forma estadísticamente significativa que en pacientes tratados con placebo y cuidados estándar (p < 0,001).

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

En el estudio de AR V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato se tradujo 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 la Tabla 6).

Tabla 6
Respuestas ACR en estudio de AR V
(porcentaje de pacientes)

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

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

En la extensión abierta del estudio de AR 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 pacientes 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 el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 [PCR] < 2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente de 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 el estudio de extensión abierta, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre estos, se notificó que 109 sujetos (63,7 %) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el ensayo de AR 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 (ITS) 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 la Tabla 7).

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

Tabla 7
Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el estudio III de la AR

	Placebo MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg cada dos semanas	Placebo/MTX adalimumab/MTX (intervalo de confianza del 95 %[b])	Valor de p
Índice Total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Índice JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexato
[b] Intervalos de confianza del 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.
[c] Basado en el análisis de rango
[d] Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de AR V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver la Tabla 8).

Tabla 8
Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el estudio de AR V

	MTX n = 257 (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab n = 274 (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab/ MTX n = 268 (intervalo de confianza 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

[a] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con Adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[b] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Adalimumab y el tratamiento combinado con Adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[c] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud (HAQ) 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 inicio hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el ensayo de AR 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) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la

escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) en los tres estudios en los que se evaluó (ensayos de artritis reumatoide I, III, IV).

En el ensayo de AR III, la mayoría de los sujetos que consiguieron mejora en el rendimiento físico 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) y se mantuvo a lo largo de este periodo de tiempo.

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

Dolor en el lugar de la inyección

Para los ensayos cruzados agrupados de artritis reumatoide VI y VII, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre adalimumab 40 mg/0,8 ml y adalimumab 40 mg/0,4 ml para el dolor en el lugar de inyección inmediatamente tras la dosificación (media EVA de 3,7 cm frente a 1,2 cm, escala de 0 a 10 cm, $P < 0,001$). Esto representaba una mediana en la reducción del dolor en el lugar de la inyección del 84 %.

Psoriasis

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

En el estudio clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI ≥ 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta ≥PASI 75 en la semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, volvieron a ser aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician´s Global Assesment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %).

En el estudio clínico Psoriasis II (CHAMPION) se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab *frente a* metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de MTX 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 MTX pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con MTX que consiguieron una respuesta ≥PASI 50 en la semana 8 o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI inicial era 19,7 y la puntuación PGA inicial comprendía desde “media” (< 1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis Fase I y Fase II 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 primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la semana 16 (véanse las Tablas 9 y 10).

Tabla 9
Estudio Ps I (REVEAL) Resultados de eficacia a las 16 semanas

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

[a] Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como tasa ajustada por centro

[b] $p < 0,001$; adalimumab frente a. placebo

Tabla 10
Estudio Ps II (CHAMPION) Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**40 mg de adalimumab cada 2 semanas N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Aclaramiento total/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] $p < 0,001$ adalimumab frente a placebo

[b] $p < 0,001$ adalimumab frente a metotrexato

[c] $p < 0,01$ adalimumab frente a placebo

[d] $p < 0,05$ adalimumab frente a metotrexato

En el estudio de psoriasis I, el 28 % de pacientes que respondieron al tratamiento PASI 75 y volvieron a ser aleatorizados a placebo en la semana 33 experimentaron una "pérdida de respuesta adecuada" (puntuación PASI entre las semanas 33 y 52 que se tradujo en < PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativo 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 volver a ser aleatorizados a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

Un total de 233 pacientes que respondieron a 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 como que no respondían al tratamiento, 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 pacientes que respondieron de forma estable 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 (estudios I y II) y metotrexato (estudio II). En el estudio I, las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

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

En el estudio de psoriasis III (REACH) se 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 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 o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % frente al 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el estudio Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas adicionales. 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 la Tabla 11). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (ASC ≥ 10 % [60 % de los pacientes] y ASC < 10 % y ≥ 5 % [40 % de los pacientes]).

Tabla 11
Estudio Ps IV Resultados de eficacia en las semanas 16, 26 y 52

Variable	Semana 16 Placebo-Control		Semana 26 Placebo-Control		Semana 52 Abierto
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 109	Placebo N=108	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 109	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3

Cambio porcentual en la puntuación total ungueal NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] 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.

Hidrosadenitis 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 hidrosadenitis supurativa (HS) de moderada a grave que eran intolerantes, tenían contraindicación o respuesta inadecuada al tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos 3 meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadío de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios.

En el estudio HS-I (PIONEER I) se evaluó a 307 pacientes en 2 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 volvieron a ser aleatorizados en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, adalimumab 40 mg en semanas alternas o placebo de la semana 12 a la semana 35). Los pacientes aleatorizados a placebo en el periodo A fueron asignados a recibir adalimumab 40 mg semanal en el periodo B.

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

Los pacientes que participaron en los estudios HS-I y HS-II fueron inscritos 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 3 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 fístulas drenantes utilizando la Respuesta Clínica de Hidrosadenitis 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 fístulas drenantes con respecto al inicio). La reducción del dolor cutáneo asociado a la HS se evaluó utilizando una Escala de Evaluación Numérica en los pacientes que entraron al estudio con una puntuación inicial 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 la HS (ver la Tabla 12), en la semana 12. El riesgo de exacerbación de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales del tratamiento.

Tabla 12
Resultados de eficacia en la semana 12, estudios HS-I y II

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

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

[a] De todos los pacientes aleatorizados.

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

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

Tabla 13
Proporción de pacientes[a] que alcanzaron respuesta HiSCR[b] en las semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la semana 12

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

[c] Pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal después de 12 semanas de tratamiento.

[d] Pacientes que cumplieron los criterios especificados en el protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como pacientes que no responden al tratamiento.

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 1500 pacientes con enfermedad de Crohn de 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 o inmunomoduladores, y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI <150) en dos estudios, estudio de EC I (CLASSIC I) y estudio de EC II (GAIN). En el estudio de EC 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 EC 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 que no respondieron al tratamiento principal fueron excluidos de los estudios y, por tanto, no fueron evaluados.

En el estudio de EC III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de EC 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 EC I y II se presentan en la Tabla 14.

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

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

Todos los p-valores se refieren a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
*p < 0,001
**p < 0,01

Se observaron incidencias similares de remisión para las pautas posológicas 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 EC III, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis principal. 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 adalimumab en semanas alternas**	**40 mg adalimumab semanales**
Semana 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisión clínica	17 %	40 %*	47 %*
Respuesta clínica (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semana 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisión clínica	12 %	36 %*	41 %*
Respuesta clínica (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
** p < 0,02 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
[a] De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43 % de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab respondieron 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 la sección 4.2).

Se realizó un seguimiento durante 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del estudio I de EC y 272/777 pacientes de los estudios II u III de EC. 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 EC 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 a adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg comparado con placebo y se observó en las semanas 26 y 56 en los grupos de tratamiento con adalimumab comparado con placebo durante el estudio de EC III.

Colitis ulcerosa

Se evaluaron la seguridad y eficacia de múltiples dosis de adalimumab en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 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 del TNF que recibieron bien placebo en las semanas 0 y 2; bien 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguidos de 80 mg

en la semana 2; o bien 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguidos de 40 mg en la semana 2. Después de la semana 2, los pacientes en ambos grupos de adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas Se evaluó la remisión clínica (definida como puntuación Mayo ≤ 2 con ninguna subpuntuación > 1) en la semana 8.

En el estudio UC-II, 248 pacientes recibieron 160 mg de adalimumab en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada dos semanas a partir de entonces, y 246 pacientes recibieron placebo. 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 de la población general del estudio UC-II se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16
Respuesta, Remisión y Curación de la Mucosa en el ensayo UC-II
(porcentaje de pacientes)

	Placebo	**40 mg de adalimumab cada 2 semanas**
Semana 52	**N=246**	**N=248**
respuesta clínica	18 %	30 %*
remisión clínica	9 %	17 %*
curación de la mucosa	15 %	25 %*
remisión libre de esteroides ≥ 90 días[a]	6 % **(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 de Mayo ≤ 2 con ninguna subpuntuación > 1.
La respuesta clínica se reduce en una puntuación de Mayo respecto al inicio ≥ 3 puntos y ≥ 30 %, más una reducción de la subpuntación del sangrado rectal [RBS] ≥ 1 o una RBS absoluta de 0 o 1.
*p < 0,05 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab frente a placebo
**p < 0,001 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab frente a placebo
[a] 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 ≥ 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 sin tratamiento previo para anti-TNF. Entre los pacientes en los que habían fracasado tratamientos previos anti-TNF en la semana 52 estaban en remisión un 3 % con placebo y un 10 % con adalimumab.

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

Tasas de hospitalización

Durante las 52 semanas de los estudios UC-I y UC-II, se observaron tasas menores de hospitalizaciones por cualquier causa y de hospitalizaciones relacionadas con la UC en pacientes del grupo de tratamiento con adalimumab comparado con los pacientes del grupo de 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 de 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 mejora en la puntuación del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ).

Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunodepresor 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 con corticoesteroides (de 10 a 35 mg/día de prednisona oral) al inicio 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 primariade eficacia en ambos estudios fue “tiempo hasta el fracaso terapéutico”. Se definió el fracaso terapéutico mediante un resultado multicomponente basado en lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas o retinianas, grado de celularidad en la cámara anterior (CA), grado de turbidez vítrea (VH) y mejor agudeza visual corregida (BCVA).

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

Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios pusieron de manifiesto una reducción estadísticamente significativa del riesgo del fracaso terapéutico en pacientes tratados con adalimumab frente a aquellos pacientes que recibieron placebo (ver la Tabla 17). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fracaso terapéutico frente a placebo (ver la Figura 1).

Tabla 17
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en los estudios UVI y UVII

Análisis Tratamiento	N	Fracaso N (%)	Tiempo medio hasta el fracaso (meses)	HR[a]	IC del 95 % para HR[a]	Valor p[b]

Tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 del estudio UV I o después de esta						
Análisis principal (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0.50	0,36; 0,70	< 0,001
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 2 del estudio UV II o después de esta						
Análisis principal (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

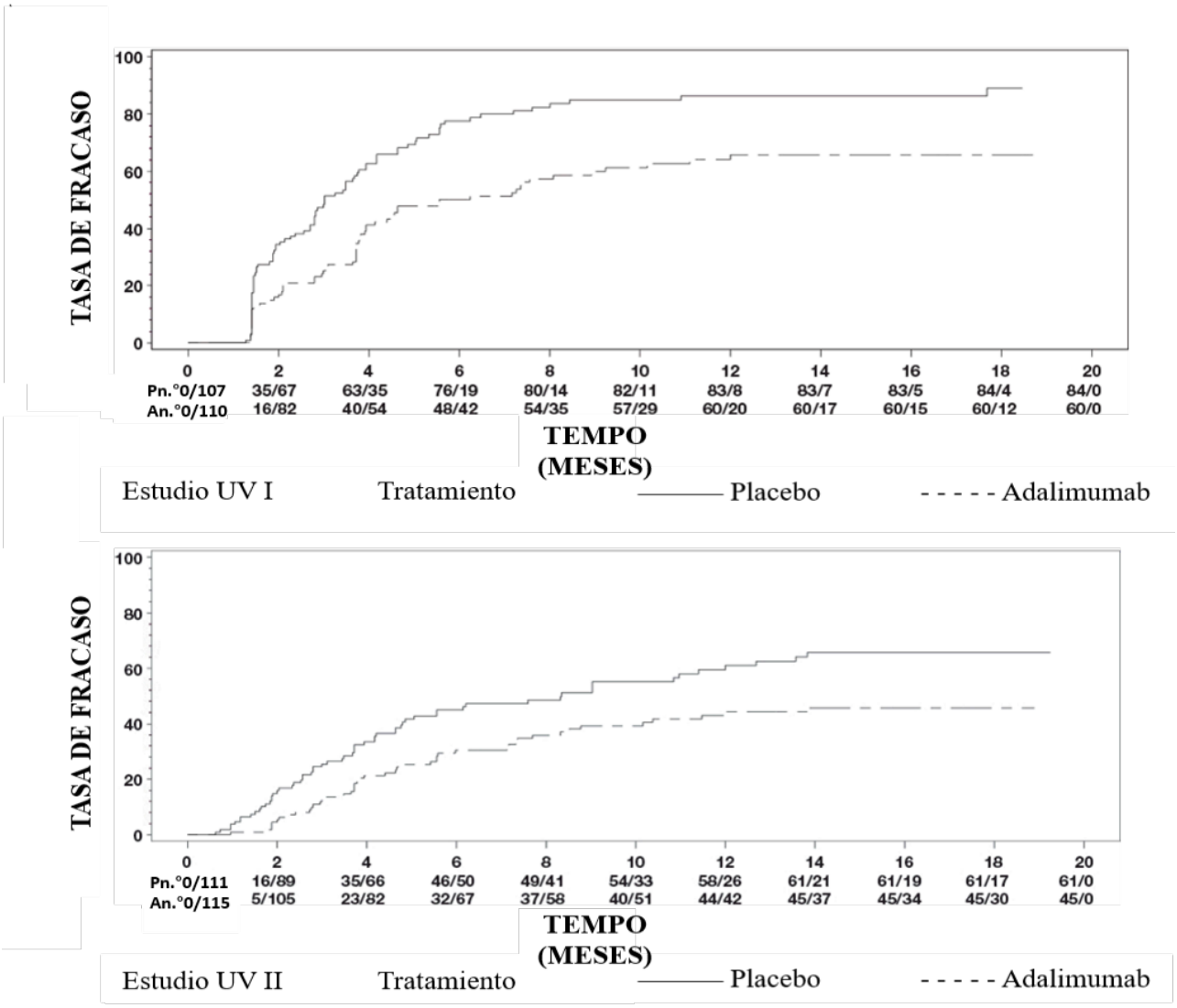
Nota: El fracaso terapéutico hasta o después de la semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como efecto. Las retiradas por razones diferentes al fracaso terapéutico fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

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

[b] Valor de *P* bilateral de la prueba del orden logarítmico.

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

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 (estudio UV I) o en la semana 2 (Estudio UV II), o después de estas



Nota: Pn.° = placebo (Número de efectos/Número en riesgo); An.° = Adalimumab (Número de efectos/Número en riesgo).

En el estudio UV I se observaron diferencias estadísticamente significativas para cada componente del fracaso terapéutico 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 aptos (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a la vitrectomía) y fueron excluidos del análisis principal de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74 %) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Partiendo del enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) estaban en inactividad (ninguna lesión inflamatoria activa, grado de celularidad en la cámara anterior ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤ 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 en la semana 78. Los datos más allá de la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos inscritos 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

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

Población pediátrica

Hidradenitis supurativa en adolescentes

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

Se 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 (EC) 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

al tratamiento convencional (incluyendo un corticoesteroide 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 las pautas de mantenimiento de la dosis baja o dosis estándar que se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18 Pauta posológica de mantenimiento

Paciente Peso	Dosis baja	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg cada dos semanas	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	20 mg cada dos semanas	40 mg cada dos semanas

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la Tabla 19. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 20.

Tabla 19
Estudio de EC pediátrica
PCDAI Remisión y respuesta clínica

	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas N = 93	Dosis bajas 20/10 mg semanas alternas N = 95	Valor 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 p para la comparación de dosis estándar *frente a* dosis baja.

Tabla 20
Estudio de EC pediátrica
Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas

	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas	Dosis baja 20/10 mg cada dos semanas	Valor de p[1]
Interrupción de corticoesteroides	**N= 33**	**N=38**	
Semana 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semana 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Interrupción de inmunomoduladores[2]	**N = 60**	**N=57**	
Semana 52	30,0 %	29,8 %	0,983

Remisión de fístulas[3]	**N=15**	**N=21**	
Semana 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semana 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] valor p para la comparación de dosis estándar *frente a* dosis baja.
[2] el tratamiento con inmunodepresores solo se puede interrumpir en la semana 26 o después de esta, a criterio del investigador si el sujeto cumple los criterios de respuesta clínica
[3] definido como cierre de todas las fistulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas posteriores al inicio.

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

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

Cien pacientes (n = 100) del estudio de EC pediátrica continuaron en una extensión abierta del estudio a largo plazo. Tras 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74,0 % de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92,0 % 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 había fracasado a un tratamiento anti-TNF anterior. Los pacientes que recibían corticoides durante la selección pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoesteroides 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 ≥ 2 puntos y ≥ 30% desde el inicio) para recibir tratamiento de mantenimiento con adalimumab a una dosis de mantenimiento 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 ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual > 1) en la semana 8, y la remisión clínica según la puntuación Mayo completa (FMS, Full Mayo Score) (definida como una puntuación Mayo de ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual > 1) en la semana 52 en pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según la PMS en la semana 8.

Las tasas de remisión clínica según PMS en la semana 8 de los pacientes en cada uno de los grupos de inducción doble ciego de adalimumab se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Remisión clínica según PMS a las 8 semanas

	Adalimumab[a] **Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1** N = 30	**Adalimumab[b, c]** **Máximo de 160 mg en la semana 0 y en la semana 1** N = 47
Remisión clínica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 [c] Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6 Nota 2: Se consideró que los pacientes a los que les faltaban valores en la semana 8 no habían cumplido el criterio de evaluación		

En la semana 52, se evaluaron la remisión clínica según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, la respuesta clínica según la FMS (definida como un descenso en la puntuación Mayo de ≥ 3 puntos y ≥ 30% desde el inicio) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la curación mucosa según la FMS (definida como una puntuación endoscópica Mayo de ≤ 1) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la remisión clínica según la FMS en los pacientes que presentaron remisión en la semana 8 y la proporción de sujetos que presentó remisión sin corticoesteroides según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, de los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de adalimumab doble ciego máximo de 40 mg en semanas alternas (0,6 mg/kg) y máximo de 40 mg cada semana (0,6 mg/kg) (Tabla 22).

Tabla 22: Resultados de eficacia a las 52 semanas

	Adalimumab[a] **Máximo de 40 mg en semanas alternas** N = 31	**Adalimumab[b]** **Máximo de 40 mg cada semana** N = 31
Remisión clínica en respondedores según PMS en la semana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)

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

Las variables exploratorias de eficacia adicionales fueron la respuesta clínica según el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (definido como un descenso de PUCAI de ≥ 20 puntos desde el inicio) y la remisión clínica según PUCAI (definida como PUCAI < 10) en la semana 8 y en la semana 52 (Tabla 23).

Tabla 23: Resultados de las variables exploratorias según PUCAI

	Semana 8	
	Adalimumab[a] **Máximo de 160 mg en la semana 0/placebo en la semana 1** N = 30	**Adalimumab[b,c]** **Máximo de 160 mg en la semana 0 y la semana 1** N = 47
Remisión clínica según PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Respuesta clínica según PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Semana 52	
	Adalimumab[d] **Máximo de 40 mg en semanas alternas** N = 31	**Adalimumab[e]** **Máximo de 40 mg cada semana** N = 31
Remisión clínica según PUCAI para respondedores según PMS en la semana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Respuesta clínica según PUCAI para respondedores según PMS en la semana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2		

[c] Sin incluir la dosis de inducción 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
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana
Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6
Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación
Nota 3: Los pacientes sin valores en semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.

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

Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y 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.

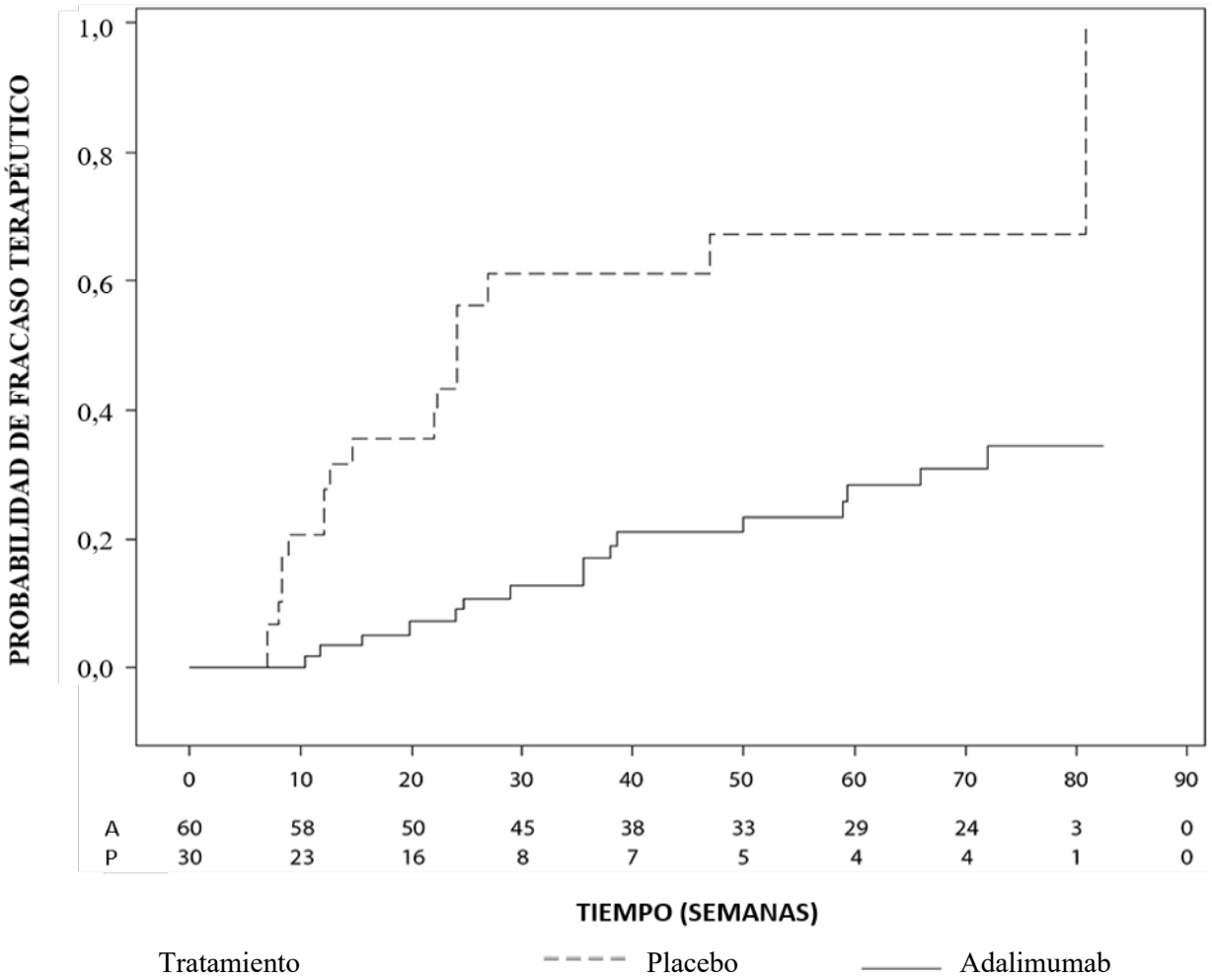
Uveítis pediátrica

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron resistentes al menos a 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 inicial de metotrexato.
La variable primaria fue “el tiempo hasta el fracaso terapéutico”. Los criterios determinantes del fracaso 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, lo cual impedía 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 el fracaso terapéutico, en comparación con el placebo (ver la Figura 2, P < 0,0001 de la prueba del orden logarítmico). La mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos presentaron fracaso terapéutico. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fracaso terapéutico en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgos (HR = 0,25 [IC 95 %: 0,12 - 0,49]).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta el fracaso terapéutico en el estudio de uveítis pediátrica



Nota: P = Placebo (número en riesgo); A = Adalimumab (número en riesgo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, y se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, calculada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de la fase 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 de 8 a 9 µg/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente a 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 hidrosadenitis 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 basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Dado que la exposición a adalilumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 5,5 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 los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción abierta 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 (±DE) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue 15,7 ± 6,6 µg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6 ± 6,1 µg/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

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

En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 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 ± 3,28 µg/ml en la semana 52. Para

pacientes que recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica media (± DE) de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de 15,7 ± 5,60 µg/ml en la semana 52.

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

La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una < 6 años. Las exposiciones predichas indican que en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

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

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

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

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriásicas crónicas graves se establecieron por PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas, respectivamente. PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab ambas con un EC50 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 1300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una mayor correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia renal o hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Ácido acético
Acetato de sodio trihidrato
Glicina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

La jeringa precargada o pluma precargada de Yuflyma se puede almacenar a una temperatura máxima de 25 ºC durante un periodo de hasta 31 días. La jeringa precargada o pluma precargada debe protegerse de la luz, y desecharse si no se utiliza en el plazo de 31 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable en un jeringa precargada (vidrio de tipo I) con una goma de bromobutilo) y una aguja con un protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:
- 1 jeringa precargada (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja

La jeringa es de vidrio tipo I y contiene un émbolo (goma de bromobutilo) y una aguja con protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:
- 1 jeringa precargada con protector de aguja (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.

Yuflyma 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución inyectable en una pluma precargada para uso del paciente que contiene un jeringa precargada. La jeringa de dentro de la pluma es de vidrio de tipo I y contiene un émbolo (goma de bromobutilo) y una aguja con protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:

- 1 pluma precargada (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 3 plumas precargadas (0,8 ml de solución estéril) con 4 toallitas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/20/1513/015
EU/1/20/1513/016

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

Fecha de la primera autorización: 11/febrero/2021

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Yuflyma 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada unidosis de 0,2 ml contiene 20 mg de adalimumab.

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

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

3. FORMA FARMACEÚTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente o ligeramente opalescente, incolora o marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Yuflyma en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en los pacientes de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Yuflyma puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado (para la eficacia en la monoterapia ver la sección 5.1). Adalimumab no se ha estudiado en pacientes de menos de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en los pacientes a partir de 6 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes al tratamiento convencional (ver la sección 5.1).

Psoriasis en placas pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en los niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean candidatos inapropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años de edad) que presenten una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo el tratamiento nutricional principal y un corticoesteroide o un inmunomodulador, o que no toleren o tengan contraindicaciones para dichos tratamientos.

Uveítis pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de uveítis anterior no infecciosa crónica pediátrica en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

4.2 Posología y forma de administración

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

Después de la formación adecuada en la técnica de la inyección, los pacientes podrán autoinyectarse Yuflyma si su médico determina que es adecuado y con un seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Yuflyma, deben optimizarse otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides o inmunomoduladores).

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad

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

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

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica, generalmente, se alcanza en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

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

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

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis asociada a la entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

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

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

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

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

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

La continuación del tratamiento durante más de 16 semanas se debe considerar detenidamente en un paciente que no ha respondido en este periodo de tiempo.

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

Se ha evaluado la seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante una media de 13 meses.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes con 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 debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

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

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

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

Tabla 5. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con uveítis

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

Cuando se inicia el tratamiento con Yuflyma, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes ≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad (ver la sección 5.2).

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

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado (ver la sección 5.1).

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

Insuficiencia renal y/o hepatica

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

Forma de administración

Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Yuflyma está disponible en otras dosis y presentaciones.

4.3 Contraindicaciones

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

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas (ver la sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV) (ver la sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben recogerse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Yuflyma. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cuatro meses, la vigilancia debe continuar durante todo este periodo.

El tratamiento con Yuflyma no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que la infección esté controlada. En los pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y los pacientes que han viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Yuflyma antes de iniciar el tratamiento (ver *Otras infecciones oportunistas*).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Yuflyma se debe interrumpir si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener

precaución al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a las infecciones, incluido el uso de inmunodepresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, como la sepsis, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, víricas u otras infecciones oportunistas como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistis en pacientes que reciben adalimumab.

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

Tuberculosis

La tuberculosis, incluida la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, se ha notificado en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y del tratamiento inmunodepresor anterior o actual. Se deben realizar pruebas de selección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que la conducta y los resultados de estas pruebas se registren en la tarjeta de información para el paciente. Se recuerda a los médicos prescriptores el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

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

En todas las situaciones que se describen a continuación, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento se debe considerar muy detenidamente.

Si se sospecha que existe una tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento adecuado con un tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar Yuflyma, y de conformidad con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Yuflyma en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito por tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras eran tratados con adalimumab.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si durante o después del tratamiento con Yuflyma aparecen signos o síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, apatía).

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones micóticas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en los pacientes que toman antagonistas del TNF, lo que ha dado lugar a retrasos en el tratamiento adecuado, que a veces ha conllevado resultados mortales.

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea o infiltraciones pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin choque concomitante, se debe sospechar una infección micótica invasiva y debe interrumpirse inmediatamente la administración de Yuflyma. El diagnóstico y la administración de la terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe hacerse en consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo). Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma. En los pacientes que dan positivo para infección por el hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Yuflyma e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se han asociado en raras ocasiones con la nueva aparición o la exacerbación de los síntomas clínicos o los indicios radiográficos de la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos prescriptores deben actuar con cautela al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con trastornos de desmielinización del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la posibilidad de suspender el uso de Yuflyma si se desarrolla alguno de esos trastornos. Se sabe que existe una asociación entre la uveítis intermedia y los trastornos de desmielinización central. Se debe realizar una evaluación neurológica en los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma y regularmente durante el tratamiento para evaluar la existencia o el desarrollo de trastornos de desmielinización central.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Yuflyma e iniciarse el tratamiento adecuado.

Inmunodepresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo pruebas de depresión de hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambio en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF comparado con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue poco frecuente. En el marco de la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de tumores malignos, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluido adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron los linfomas. Los demás casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas poco frecuentes, generalmente asociadas a la inmunodepresión. No se puede excluir el riesgo de que se desarrollen neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Yuflyma. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Yuflyma (ver la sección 4.8).

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Yuflyma de estos pacientes (ver la sección 4.8).

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Yuflyma. También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab (ver la sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorios para evaluar el uso de otro con antagonistas de factor, infliximab, en pacientes con moderada a grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se notificaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial de ser grandes fumadores. Por lo tanto, se debe tener cuidado al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de neoplasia maligna por fumar mucho.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que corren un mayor riesgo de padecer displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria), o que hayan tenido un historial previo de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Informes muy poco frecuentes de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica se han notificado con antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, moretones, hemorragias, palidez) mientras están en Yuflyma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Yuflyma en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunaciones

En un estudio realizado en 226 adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna del virus trivalente de la gripe. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en los pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento de Yuflyma.

Los pacientes en Yuflyma pueden recibir las vacunas concomitantes, excepto para las vacunas vivas. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) para lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda para 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva han sido notificados también en pacientes que reciben adalimumab. Yuflyma debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II de la NYHA). Yuflyma está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave (ver la sección 4.3). El tratamiento con Yuflyma debe suspenderse en pacientes que desarrollan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o presentan un empeoramiento de estos.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Yuflyma puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes . Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus tras el tratamiento con Yuflyma y es positivo para los anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se le debe administrar más tratamiento con Yuflyma (ver la sección 4.8).

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios clínicos se observaron infecciones graves con el uso simultáneo de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin mayor beneficio clínico comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los efectos adversos observados con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra (ver la sección 4.5).

La administración concomitante de adalimumab con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra, abatacept) u otros antagonistas del TNF no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas (ver la sección 4.5).

Cirugía

La experiencia en materia de seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab es limitada. La semivida larga de adalimumab debe tomarse en consideración si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras esté con Yuflyma debe ser vigilado de cerca para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia en materia de seguridad de los pacientes que se someten a una artroplastia mientras reciben adalimumab es limitada.

Obstrucción en el intestino delgado

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora o causar estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab (ver la sección 5.1).

La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada (ver la sección 4.4 "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada (ver la sección 4.4 "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Yuflyma.

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2.100) de embarazos recogidos prospectivamente y expuestos a adalimumab que dieron lugar a nacimientos vivos con desenlaces conocidos, incluidos más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indica un aumento de la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable primaria fue la prevalencia de los principales defectos congénitos. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un niño nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (RP sin ajustar 1,31; IC 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (RP sin ajustar 1,14; IC 95 % 0,31-4,16). La RP ajustada (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con RA y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en lo que respecta a las variables secundarias: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, partos prematuros, tamaño en el nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron bebés nacidos muertos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, entre ellas el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

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

Debido a la inhibición del TNFα, adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a las respuestas inmunitarias normales del recién nacido. Adalimumab solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta y entrar en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés 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 de las publicaciones indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y la presencia de adalimumab en la leche materna es en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Si se administran por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G se someten a una proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes. En consecuencia, Yuflyma puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre los efectos del adalimumab en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Yuflyma puede tener una influencia pequeña en la capacidad de conducir y utilizar máquinas Puede aparecer vértigo y deterioro de la vista tras la administración de Yuflyma (ver la sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un periodo de hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis,

hidrosadenitis supurativa y pacientes con uveítis. En los estudios controlados pivotales participaron 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el periodo controlado..

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han descrito reacciones adversas graves para adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.
Con el uso de adalimumab, también se han descrito infecciones mortales y potencialmente mortales (como la sepsis, las infecciones oportunistas y la tuberculosis) y la reactivación del VHB y de diversas neoplasias malignas (como la leucemia, el linfoma y el HSTCL).

También se han notificado graves reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes. Entre ellas figuran notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, efectos de desmielinización central y periférica e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los efectos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en la frecuencia y el tipo a los observados en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia en la Tabla 6 a continuación: muy frecuentes
(≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones. En la columna “Clasificación por órganos y sistemas” aparece un asterisco (*) si en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8 se ofrece más información al respecto.

Tabla 6 Efectos no deseados

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonia por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster),

		infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis[1)]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluido el melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide), neoplasma benigno
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmónar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia[1)]
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)] carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1)], Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis[1)], vasculitis

	Raras	Anafilaxia[1)]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Incremento de lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[1)], temblores, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Trastornos oculares	Frecuente	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos
	Poco frecuentes	Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio[1)], arritmia, insuficiencia cardíaca congestive
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico,

		oclusión vascular arterial, tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar[1)], enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural[1)]
	Raras	Fibrosis pulmonar[1)]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal[1)]
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Incremento de enzimas hepaticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B[1)] hepatitis autoinmune[1)]
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático[1)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Frecuente	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1)], urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia[1)], prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos,

		cicatrices
	Raras	El eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculitis cutánea[1)], reacción liquenoide en la piel[1)]
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1)]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus[1)]
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección)
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia[1)]
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuente	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso[2)]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.
** incluyendo los estudios de extensión abierta

[1)] incluidos 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.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Infecciones

En los ensayos controlados pivotales en niños y adultos, la incidencia de infecciones fue 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 principalmente en nasofaringiris, infecciones de las vías respiratorias altas y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó 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 de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

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

hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel no melanomatoso, en una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza 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 de control (la mediana de duración del tratamiento con fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo de control). La incidencia de cáncer de piel no melanomatoso fue de 8,8 (6,0;13,0) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3;7,6) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del control. De estos cánceres de piel, el carcinoma epidermoide se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1 000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1 000 pacientes/año (intervalo de confianza del 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 de control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanomatoso, es de aproximadamente 8,5 por 1 000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel no melanomatoso 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 2 003 hasta diciembre de 2 010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es aproximadamente de 2,7 por 1 000 pacientes tratados/año. La incidencia registrada para cáncer de piel no melanomatoso y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1 000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver la sección 4.4).

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab (ver la sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares iniciales negativos notificaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 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 de fase III de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

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

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

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 x LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

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

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 X LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

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

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

Tratamiento simultáneo 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. 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: Inmunodepresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α).
Código ATC: L04AB04

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

Mecanismo de acción

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

Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 y ICAM-1 con un IC_{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 citocinas plasmáticas (IL-6) comparado con el inicial en pacientes con artritis reumatoide Los niveles plasmáticos de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la administración de adalimumab. Los pacientes tratados con adalimumab, generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide en adultos

Adalimumab se evaluó en más de 3000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab se evaluó en cinco estudios aleatorizados, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

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

En el estudio de AR III se evaluó a 619 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave

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

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

En el estudio de AR V se evaluó a 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana de moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). En este estudio se 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. Una vez completadas las primeras 104 semanas, 497 pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante un máximo de 10 años

La variable primaria en los estudios de AR I, II y III y la variable secundario en el estudio de AR IV fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en la semana 24 o la semana 26. La variable principal del estudio de AR V fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los estudios de AR III y V tenían otro variable primaria adicional a las 52 semanas, el retraso de la progresión de la enfermedad (detectado por radiografía). El estudio de AR 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 estudios de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 7.

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

Respuesta	Estudio de AR Ia**		Estudio de AR IIa**		Estudio de AR IIIa**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 meses	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 meses	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %

12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] Estudio de AR I a las 24 semanas, estudio de AR II a las 26 semanas, y estudio de AR III a las 24 y 52 semanas
[b] 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas
[c] MTX = metotrexato
**p < 0,01, adalimumab *frente a* placebo

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

En la fase de extensión abierta del estudio III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvo esta respuesta a los 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 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 AR IV, la respuesta ACR 20 en pacientes tratados con adalimumab y cuidados estándar fue mejor de forma estadísticamente significativa que en pacientes tratados con placebo y cuidados estándar (p < 0,001).

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

En el estudio de AR V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato se tradujo 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 la Tabla 8).

Tabla 8
Respuestas ACR en estudio de AR V
(porcentaje de pacientes)

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

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

En la extensión abierta del estudio de AR 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 pacientes 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 el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 [PCR] < 2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p < 0,001$) y a la monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente de 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 el estudio de extensión abierta, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre estos, se notificó que 109 sujetos (63,7 %) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el ensayo de AR 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 (ITS) 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 la Tabla 9).

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

Tabla 9
Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el estudio III de la AR

	Placebo MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg cada dos semanas	Placebo/MTX adalimumab/MTX (intervalo de confianza del 95 %[b])	Valor de p
Índice Total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Índice JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexato
[b] Intervalos de confianza del 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.
[c] Basado en el análisis de rango
[d] Estrechamiento del espacio articular

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

Tabla 10
Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el estudio de AR V

	MTX n = 257 (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab n = 274 (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab/ MTX n = 268 (intervalo de confianza 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

[a] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con Adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[b] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Adalimumab y el tratamiento combinado con Adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[c] El valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud (HAQ) 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 inicio hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el ensayo de AR 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) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la

escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) en los tres estudios en los que se evaluó (ensayos de artritis reumatoide I, III, IV).

En el ensayo de AR III, la mayoría de los sujetos que consiguieron mejora en el rendimiento físico 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) y se mantuvo a lo largo de este periodo de tiempo.

En el ensayo de AR V, la mejoría en el índice de discapacidad del Cuestionario HAQ y del componente físico del SF 36 mostró una mejora superior ($p < 0,001$) para la combinación adalimumab/metotrexato *frente* a la monoterapia con metotrexato y a la monoterapia con adalimumab en la semana 52, que se mantuvo en la semana 104. Entre los 250 sujetos que completaron la extensión abierta del estudio, las mejorías en el rendimiento físico 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 (superficie corporal afectada [ASC] ≥ 10 % e índice de gravedad y área de psoriasis [PASI – Psoriasis Area and Severity Index] ≥ 12 o ≥ 10) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos doble ciego aleatorizados. El 73 % de los pacientes inscritos en los estudios de psoriasis I y II habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia. Se estudió también la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave con psoriasis de mano o pie concomitante que eran candidatos para tratamiento sistémico en un estudio aleatorizado doble ciego (Estudio de Psoriasis III).

En el estudio clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI ≥ 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta ≥PASI 75 en la semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, volvieron a ser aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician´s Global Assesment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %).

En el estudio clínico Psoriasis II (CHAMPION) se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab *frente a* metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de MTX 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 MTX pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con MTX que consiguieron una respuesta ≥PASI 50 en la semana 8 o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI inicial era 19,7 y la puntuación PGA inicial comprendía desde “media” (< 1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis Fase I y Fase II 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 primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la semana 16 (véanse las Tablas 11 y 12).

Tabla 11
Estudio Ps I (REVEAL) Resultados de eficacia a las 16 semanas

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

[a] Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como tasa ajustada por centro

[b] p < 0,001; adalimumab frente a. placebo

Tabla 12
Estudio Ps II (CHAMPION) Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**40 mg de adalimumab cada 2 semanas N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Aclaramiento total/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab frente a placebo

[b] p < 0,001 adalimumab frente a metotrexato

[c] p < 0,01 adalimumab frente a placebo

[d] p < 0,05 adalimumab frente a metotrexato

En el estudio de psoriasis I, el 28 % de pacientes que respondieron al tratamiento PASI 75 y volvieron a ser aleatorizados a placebo en la semana 33 experimentaron una "pérdida de respuesta adecuada" (puntuación PASI entre las semanas 33 y 52 que se tradujo en < PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativo 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 volver a ser aleatorizados a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

Un total de 233 pacientes que respondieron a 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 como que no respondían al tratamiento, 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 pacientes que respondieron de forma estable 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 (estudios I y II) y metotrexato (estudio II). En el estudio I, las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

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

En el estudio de psoriasis III (REACH) se 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 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 o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % frente al 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el estudio Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas adicionales. 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 la Tabla 13). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (ASC ≥ 10 % [60 % de los pacientes] y ASC < 10 % y ≥ 5 % [40 % de los pacientes]).

Tabla 13
Estudio Ps IV Resultados de eficacia en las semanas 16, 26 y 52

Variable	Semana 16 Placebo-Control		Semana 26 Placebo-Control		Semana 52 Abierto
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 109	Placebo N=108	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 109	adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	6 5 , 0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	6 1 , 3
Cambio porcentual en la puntuación tota ungueal	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	- 7

NAPSI (%)					2 , 2
[a] 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 1500 pacientes con enfermedad de Crohn de 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 o inmunomoduladores, y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI <150) en dos estudios, estudio de EC I (CLASSIC I) y estudio de EC II (GAIN). En el estudio de EC 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 EC 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 que no respondieron al tratamiento principal fueron excluidos de los estudios y, por tanto, no fueron evaluados.

En el estudio de EC III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de EC 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 EC I y II se presentan en la Tabla 14.

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

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

Todos los p-valores se refieren a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
*p < 0,001
**p < 0,01

Se observaron incidencias similares de remisión para las pautas posológicas 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 EC III, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis principal. 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 adalimumab en semanas alternas**	**40 mg adalimumab semanales**
Semana 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisión clínica	17 %	40 %*	47 %*
Respuesta clínica (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semana 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisión clínica	12 %	36 %*	41 %*
Respuesta clínica (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
** p < 0,02 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *frente a* placebo
[a] De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43 % de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab respondieron 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 la sección 4.2).

Se realizó un seguimiento durante 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del estudio I de EC y 272/777 pacientes de los estudios II u III de EC. 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 EC 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 a adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg comparado con placebo y se observó en las semanas 26 y 56 en los grupos de tratamiento con adalimumab comparado con placebo durante el estudio de EC 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 inmunodepresor 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 con corticoesteroides (de 10 a 35 mg/día de prednisona oral) al inicio para controlar su enfermedad. Posteriormente, los pacientes se sometieron a una pauta de reducción obligatoria con una discontinuación completa de corticoesteroides en la semana 19.

La variable primaria de eficacia en ambos estudios fue "tiempo hasta el fracaso terapéutico". Se definió el fracaso terapéutico mediante un resultado multicomponente basado en lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas o retinianas, grado de celularidad en la cámara anterior (CA), grado de turbidez vítrea (VH) y mejor agudeza visual corregida (BCVA).

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

Respuesta clínica

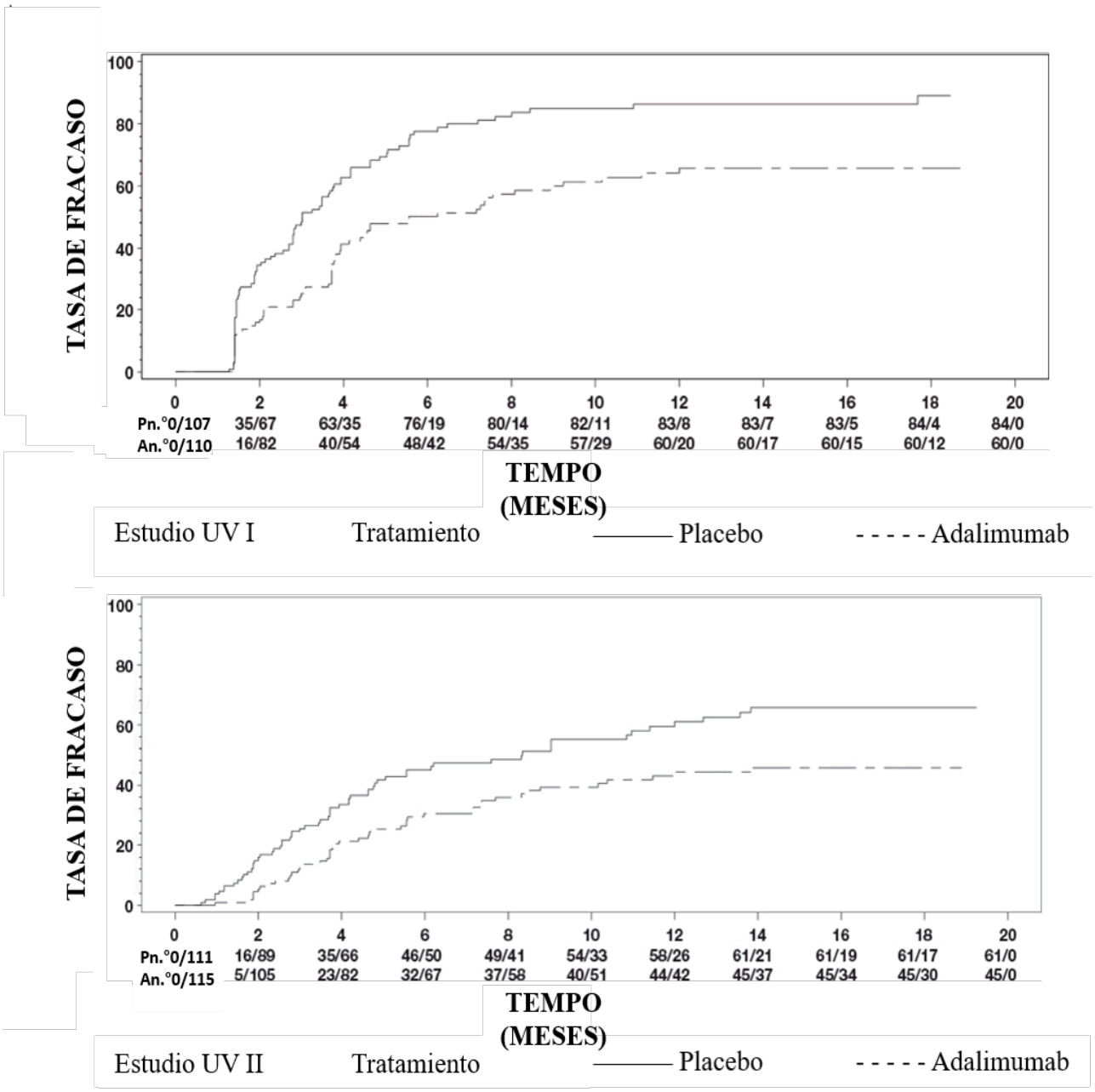
Los resultados de ambos estudios pusieron de manifiesto una reducción estadísticamente significativa del riesgo del fracaso terapéutico en pacientes tratados con adalimumab frente a aquellos pacientes que recibieron placebo (ver la Tabla 16). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fracaso terapéutico frente a placebo (ver la Figura 1).

Tabla 16
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en los estudios UVI y UVII

Análisis Tratamiento	N	Fracaso N (%)	Tiempo medio hasta el fracaso (meses)	HR[a]	IC del 95 % para HR[a]	Valor p[b]
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 del estudio UV I o después de esta						
Análisis principal (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0.50	0,36; 0,70	< 0,001
Tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 2 del estudio UV II o después de esta						
Análisis principal (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

Nota: El fracaso terapéutico hasta o después de la semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como efecto. Las retiradas por razones diferentes al fracaso terapéutico fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.
[a] HR de adalimumab frente a placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.
[b] Valor de *P* bilateral de la prueba del orden logarítmico.
[c] NE = no estimable. Menos de la mitad de que un sujeto en riesgo tuviera un efecto.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta el fracaso terapéutico en la semana 6 (estudio UV I) o en la semana 2 (Estudio UV II), o después de estas



Nota: Pn.° = placebo (Número de efectos/Número en riesgo); An.° = Adalimumab (Número de efectos/Número en riesgo).

En el estudio UV I se observaron diferencias estadísticamente significativas para cada componente del fracaso terapéutico 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 aptos (p. ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a la vitrectomía) y fueron excluidos del análisis principal de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74 %) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Partiendo del enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) estaban

en inactividad (ninguna lesión inflamatoria activa, grado de celularidad en la cámara anterior ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤ 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 en la semana 78. Los datos más allá de la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos inscritos 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

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

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de entre 4 y 17 años, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 15,8% (27/171) de los pacientes tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 25,6% (22/86), comparado con 5,9% (5/85) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato. En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o más y un peso <15 kg, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 7% (1/15) de los pacientes, y era el único paciente que estaba recibiendo un tratamiento concomitante con metotrexato.

En pacientes con artritis asociada a entesitis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 10,9% (5/46) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no recibieron metotrexato de forma concomitante, la incidencia fue de 13,6% (3/22), comparado con el 8,3% (2/24) cuando adalimumab se utilizó como tratamiento adicional al metotrexato.

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

En pacientes con psoriasis pediátrica la presencia de anticuerpos anti-adalimumab fue detectada en 5/38 sujetos (13%) tratados con 0,8mg/kg con adalimumab en monoterapia.

En pacientes adultos con psoriasis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 77 de 920 sujetos (8,4 %) tratados con adalimumab en monoterapia.

En pacientes adultos con psoriasis en placas en monoterapia con adalimumab a largo plazo que participaron en el estudio de retirada y retratamiento, la tasa de anticuerpos para adalimumab después del retratamiento (11 de 482 sujetos, 2,3%) fue similar a la tasa observada antes de la retirada (11 de

590 sujetos, 1,9%).

En pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica activa de moderada a grave, la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab fue de 3,3% en pacientes que recibieron adalimumab.

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

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 4,8% (12/249) de los pacientes tratados con adalimumab.

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

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 que no habían recibido tratamiento previo como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de AINE o prednisona (≤ 0,2 mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 17.

Tabla 17
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
de 4 a 7 años	31 (18.1)	10, 20 y 25 mg
de 8 a 12 años	71 (41.5)	20, 25 y 40 mg
de 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 la exacerbación de la enfermedad adalimumab 24 mg/m2 hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios exacerbación se definieron como un empeoramiento ≥ 30 % desde el inicio en ≥ 3 de 6 principal de criterios ACR pediátricos básicos, en ≥ 2 articulaciones activas y la 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 reclutados en la fase de extensión abierta.

Tabla 18
Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo de AIJ

Estrato	MTX		No MTX	
Fase				
Inicial abierta tras 16 semanas				
ACR-pediátrico 30 respuesta (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)
Exacerbaciones de la enfermedad después de 32 semanas[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mediana de tiempo hasta exacerbación de la enfermedad	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

[a] Respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo.
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

La respuesta global fue generalmente mejor y, menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y MTX en comparación con adalimumab solo. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con MTX y para uso en monoterapia en pacientes para los que el uso de MTX no es apropiado (ver la 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^2 de área de superficie corporal de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única mediante inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio, la mayoría de los sujetos se trataron con MTX concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINE.

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5 % y del 90,0 %, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la Semana 12 y en la Semana 24 fue del 90,3 %/61,3 %/38,7 % y del 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR 30 pediátrico) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrico 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 la 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/m2 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/m2 de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. El criterio principal del estudio fue el porcentaje de cambio respecto al inicio a la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor o sensibilidad), que se alcanzó con una disminución porcentual 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 -50,0 %) 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 presentó mejoras clínicas en la variable secundarios como el número de zonas de entesitis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la repuesta ACR 50 pediátrica 50 y la respuesta ACR 70 pediátrica.

Psoriasis en placas pediátrica

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

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

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

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

[a] MTX = metotrexato
[b] P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX
[c] 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 (es decir, un empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). A continuación, se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas y se observó un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el periodo doble ciego: respuesta PASI 75 del 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 respuestas 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 (EC) 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 al tratamiento convencional (incluyendo un corticoesteroide 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 las pautas de mantenimiento de la dosis baja o dosis estándar que se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20 Pauta posológica de mantenimiento

Paciente Peso	Dosis baja	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg cada dos semanas	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	20 mg cada dos semanas	40 mg cada dos semanas

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la Tabla 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 semanas alternas N = 93	Dosis bajas 20/10 mg 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 p para la comparación de dosis estándar *frente a* dosis baja.

Tabla 22
Estudio de EC pediátrica
Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas

	Dosis estándar 40/20 mg semanas alternas	Dosis baja 20/10 mg cada dos semanas	Valor de p[1]
Interrupción de corticoesteroides	**N= 33**	**N=38**	

Semana 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semana 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Interrupción de inmunomoduladores[2]	**N = 60**	**N=57**	
Semana 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisión de fístulas[3]	**N=15**	**N=21**	
Semana 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semana 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] valor p para la comparación de dosis estándar *frente a* dosis baja.
[2] el tratamiento con inmunodepresores solo se puede interrumpir en la semana 26 o después de esta, a criterio del investigador si el sujeto cumple los criterios de respuesta clínica
[3] definido como cierre de todas las fistulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas posteriores al inicio.

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

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

Cien pacientes (n = 100) del estudio de EC pediátrica continuaron en una extensión abierta del estudio a largo plazo. Tras 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74,0 % de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92,0 % de los pacientes (46/50) continuaron en respuesta clínica según PCDAI.

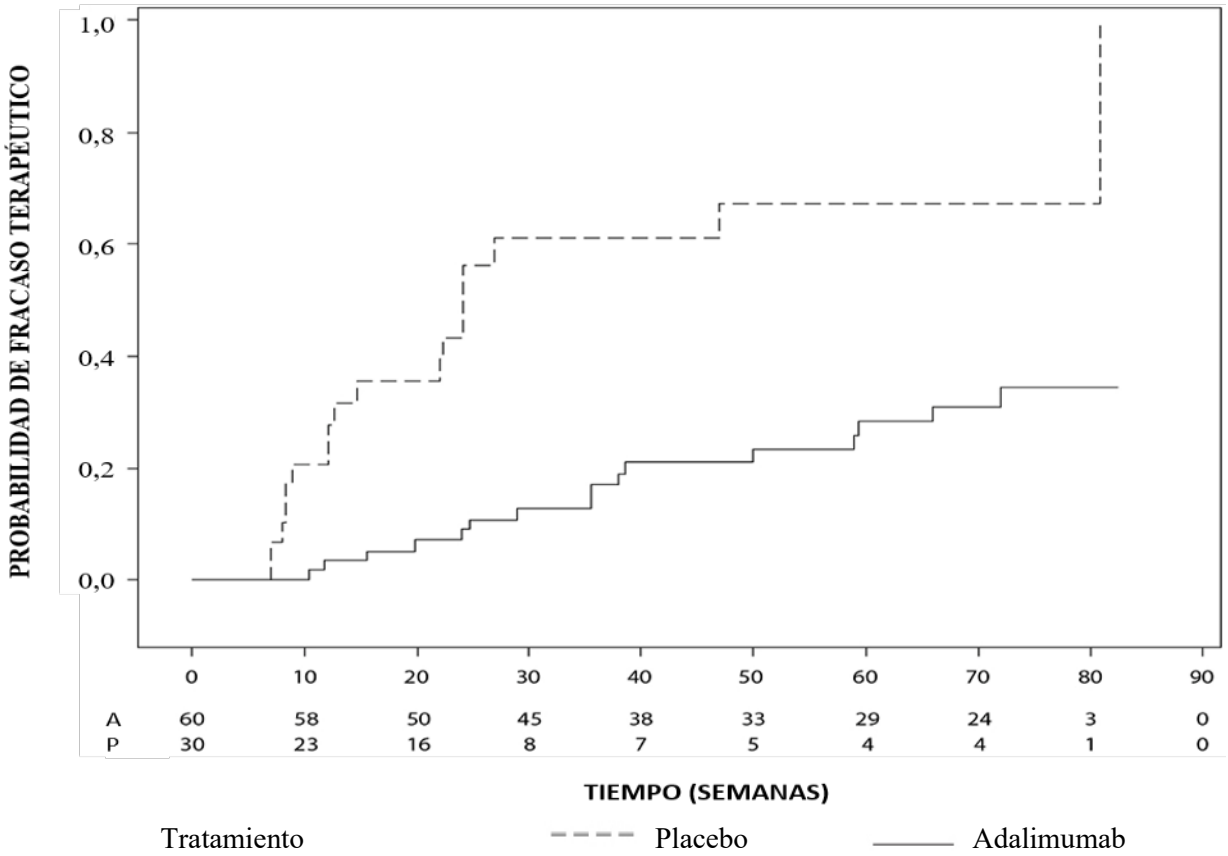
Uveítis pediátrica

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron resistentes al menos a 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 inicial de metotrexato.
La variable primaria fue “el tiempo hasta el fracaso terapéutico”. Los criterios determinantes del fracaso 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, lo cual impedía 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 el fracaso terapéutico, en comparación con el placebo (ver la Figura 2, P < 0,0001 de la prueba del orden logarítmico). La mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos presentaron fracaso terapéutico. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fracaso terapéutico en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgos (HR = 0,25 [IC 95 %: 0,12 - 0,49]).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta el fracaso terapéutico en el estudio de uveítis pediátrica



Nota: P = Placebo (número en riesgo); A = Adalimumab (número en riesgo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m2 (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 los pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a < 4 años o de 4 años o más y un peso < 15 kg y a los que se les administraban 24 mg/m2 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/m2 (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.

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 (±DE) de las concentraciones de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

En los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción abierta 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 (±DE) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue 15,7 ± 6,6 μg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6 ± 6,1 μg/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

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

La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una < 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

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

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriásicas crónicas graves se establecieron por PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas, respectivamente. PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab ambas con un EC50 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, y se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, calculada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de la fase 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 de 8 a 9 μg/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente a 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 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 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 predijo una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas comparado con 40 mg semanal (incluyendo pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescentes y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con EC y CU).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una mayor correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia renal o hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Ácido acético

Acetato de sodio trihidrato
Glicina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

La jeringa precargada de Yuflyma se puede almacenar a una temperatura máxima de 25 ºC durante un periodo de hasta 31 días. La jeringa precargada debe protegerse de la luz, y desecharse si no se utiliza en el plazo de 31 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Yuflyma 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable en un jeringa precargada (vidrio de tipo I) con una goma de bromobutilo) y una aguja con un protector de aguja (elastómero termoplástico).

Envases de:
- 1 jeringa precargada (0,2 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 2 jeringas precargadas (0,2 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Yuflyma 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

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

Fecha de la primera autorización: 11/febrero/2021

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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
República de Corea

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

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

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 107c(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 Yuflyma en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa. El programa de formación consta de una tarjeta de información para el paciente.

La tarjeta de información para el paciente contiene información de seguridad importante que un paciente tiene que tener en cuenta antes y durante el tratamiento con Yuflyma. Esta tarjeta de información está dirigida a resaltar el riesgo de infecciones graves, tuberculosis (TB), neoplasias malignas, trastornos desmielinizantes (como esclerosis múltiple [EM], síndrome de Guillain-Barré Barré [SGB] y neuritis óptica [NO]) y enfermedad de BCG tras la vacunación con BCG vivo en bebés con exposición en el útero a Yuflyma.

El TAC se asegurará de que en cada estado miembro donde se comercialice Yuflyma, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban adalimumab y todos los pacientes que se espera que utilicen adalimumab tengan acceso a/estén provistos de los siguientes materiales informativos:

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

- Que el tratamiento con Yuflyma puede aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo la tuberculosis, cáncer y problemas del sistema nervioso;
- Signos y síntomas de estas preocupaciones de seguridad y cuándo buscar la atención de un profesional sanitario;
- La importancia de no recibir las vacunas vivas y de informar al profesional sanitario de que el paciente está recibiendo tratamiento en caso de embarazo;
- Instrucciones para registrar el nombre y el número de lote del medicamento para garantizar la trazabilidad;
- Datos de contacto del médico prescriptor de adalimumab

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO PARA JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80, agua para para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada
2 toallitas impregnadas en alcohol

2 jeringas precargadas
2 toallitas impregnadas en alcohol

4 jeringas precargadas
4 toallitas impregnadas en alcohol

6 jeringas precargadas
6 toallitas impregnadas en alcohol

1 jeringa precargada con protector de aguja
2 toallitas impregnadas en alcohol

2 jeringas precargadas con protector de aguja
2 toallitas impregnadas en alcohol

4 jeringas precargadas con protector de aguja
4 toallitas impregnadas en alcohol

6 jeringas precargadas con protector de aguja
6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.
Consulte el prospecto para obtener más detalles de conservación alternativos.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1513/001 1 jeringa precargada
EU/1/20/1513/002 2 jeringas precargadas
EU/1/20/1513/003 4 jeringas precargadas
EU/1/20/1513/004 6 jeringas precargadas
EU/1/20/1513/005 1 jeringa precargada con protector de aguja
EU/1/20/1513/006 2 jeringas precargadascon protector de aguja
EU/1/20/1513/007 4 jeringas precargadascon protector de aguja
EU/1/20/1513/008 6 jeringas precargadascon protector de aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Yuflyma 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE JERINGAPRECARGADA

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

Yuflyma 40 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO PARA PLUMAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada de 0,4 ml contiene 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80, agua para para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 pluma precargada
2 toallitas impregnadas en alcohol

2 plumas precargadas
2 toallitas impregnadas en alcohol

4 plumas precargadas
4 toallitas impregnadas en alcohol

6 plumas precargadas
6 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Consulte el prospecto para obtener más detalles de conservación alternativos.
Mantener la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1513/009 1 pluma precargada
EU/1/20/1513/010 2 plumas precargadas
EU/1/20/1513/011 4 plumas precargadas
EU/1/20/1513/012 6 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Yuflyma 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA PARA PLUMA PRECARGADA

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

Yuflyma 40 mg inyectable
adalimumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/0,4 ml

6.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO PARA JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada de 0,8 ml contiene 80 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada
2 toallitas impregnadas en alcohol

1 jeringa precargada con protector de aguja
2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Consulte el prospecto para obtener más detalles de conservación alternativos.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1513/013 1 jeringa precargada
EU/1/20/1513/014 1 jeringa precargada con protector de aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Yuflyma 80 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE JERINGAPRECARGADA

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

Yuflyma 80 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 mg/0,8 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO PARA PLUMAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 80 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada de 0,8 ml contiene 80 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80, agua para las inyecciones.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 pluma precargada
2 toallitas impregnadas en alcohol

3 plumas precargadas
4 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Consulte el prospecto para obtener más detalles de conservación alternativos.
Mantener la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1513/015 1 pluma precargada
EU/1/20/1513/016 3 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Yuflyma 80 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA PARA PLUMA PRECARGADA

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

Yuflyma 80 mg inyectable
adalimumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 mg/0,8 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO PARA JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yuflyma 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una jeringa precargada de 0,2 ml contiene 20 mg de adalimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80, agua para para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada
2 toallitas impregnadas en alcohol

2 jeringas precargadas
2 toallitas impregnadas en alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Consulte el prospecto para obtener más detalles de conservación alternativos.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1513/017 2 jeringas precargadas
EU/1/20/1513/017 1 jeringa precargada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Yuflyma 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE JERINGAPRECARGADA

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

Yuflyma 20 mg inyectable
adalimumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/0,2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

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

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

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

1. Qué es Yuflyma y para qué se utiliza

Yuflyma contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre su sistema inmune (defensa).

Yuflyma está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil poliarticular
- Artritis asociada a la entesitis
- Espondilitis anquilosante
- Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Psoriasis en placas
- Hidrosadenitis supurativa
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveítis no infecciosa

El principio activo en Yuflyma, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que interviene en el

sistema inmune (defensa) y que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias mencionadas arriba. Mediante el ataque al TNFα, Yuflyma disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis reumatoide de moderada a grave en adultos. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

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

Yuflyma puede reducir el daño de las articulaciones producido por la enfermedad inflamatoria y ayudar a que se muevan con más libertad.

El médico decidirá si Yuflyma debe utilizarse con metotrexato o en monoterapia.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes desde los 2 años de edad. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

El médico decidirá si Yuflyma se debe utilizar con metotrexato o en monoterapia.

Artritis asociada a entesitis

La artritis asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y los lugares de fijación de los tendones en el hueso.

Yuflyma se usa para tratar la artritis asociada a entesitis en pacientes desde los 6 años de edad. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Espondilitis anquilosante y la 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.

Yuflyma se utiliza para tratar la espondilitis anquilosante grave y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante en adultos. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Artritis psoriásica

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

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Yuflyma puede reducir el daño de las articulaciones producido por la enfermedad y ayudar a que se muevan con más libertad. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Psoriasis 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 a las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la psoriasis crónica en placas de moderada a grave en adultos y
- la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidrosadenitis supurativa

La hidrosadenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel crónica y, a menudo, dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 a 17 años.

Yuflyma puede reducir el número de nódulos y abscesos provocados por la enfermedad, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Yuflyma se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Uveítis no infecciosa

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Yuflyma se utiliza para tratar

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo y
- niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

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

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Yuflyma

No utilice Yuflyma:

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si tiene tuberculosis activa u otras infecciones graves (ver "Advertencias y precauciones). Es importante que informe a su médico si tiene síntomas de infección, por ejemplo, fiebre, heridas, sensación de cansancio, problemas dentales.

- Si tiene insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene una cardiopatía grave (ver “Advertencias y precauciones").

Advertencias y precauciones

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

Reacciones alérgicas

- Si tuviera una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Yuflyma 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 infección crónica o una infección localizada en alguna parte del cuerpo (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Yuflyma. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Podría contraer infecciones con más facilidad mientras recibe el tratamiento con Yuflyma. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen:
  - tuberculosis
  - infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias
  - infección grave en la sangre (sepsis)

  En casos raros, estas infecciones podrían poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su

médico puede indicarle que deje de usar Yuflyma durante algún tiempo.

- Informe a su médico si reside o viaja por regiones en las que las infecciones fúngicas (por ejemplo, histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis) son muy frecuentes.

- Informe a su médico si ha sufrido infecciones recurrentes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infecciones.

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Yuflyma. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Yuflyma. Es importante que en el caso de que tenga síntomas de infecciones como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.

Tuberculosis

- Es muy importante que avise a su médico si ha sufrido tuberculosis en alguna ocasión o si ha estado en contacto directo con alguien que haya padecido tuberculosis. Si tiene tuberculosis activa, no debe usar Yuflyma.
  - Dado que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Yuflyma, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Yuflyma. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en su **tarjeta de información para el paciente**.
  - Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento para prevenir la tuberculosis.
  - Si apareciesen síntomas de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Hepatitis B

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB.
  - Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. En las personas portadoras del VHB, Yuflyma puede causar que el virus vuelva a ser activo.
  - En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

Cirugía o intervención dental

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

Enfermedad desmielinizante

- Si 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 debe ser tratado o continuar en tratamiento con Yuflyma. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunaciones

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con Yuflyma.

    - Consulte con su médico antes de recibir cualquier vacuna.
    - Si es posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma.
    - Si ha recibido Yuflyma mientras estaba embarazada, su bebé puede estar en mayor riesgo de contraer una infección durante aproximadamente cinco meses después de la última dosis de Yuflyma que recibió durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca,

- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Yuflyma, el médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene alguna cardiopatía grave. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe recibir Yuflyma.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir suficientes células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o contribuyen a parar las hemorragias. Su médico puede decidir que suspenda el tratamiento. Si tiene fiebre persistente, ligeros hematomas, sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con Yuflyma u otros agentes que bloquean el TNF.

    - Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático) y leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea).
    - Si toma Yuflyma el riesgo de padecer linfoma, leucemia u otros tipos de cáncer puede aumentar. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con Yuflyma. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina.
    - Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Se han observado casos cáncer de piel no melanomatoso en pacientes que usan Yuflyma.
    - Informe a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.

- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Enfermedad autoinmunitaria

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

Niños y adolescentes

- Vacunación: si es posible, su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Yuflyma.

Uso de Yuflyma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, No debe tomar Yuflyma con medicamentos que contengan los siguientes principios activos debido a un incremento del riesgo de infecciones graves:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se puede tomar junto con:
- metotrexato
- ciertos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro)
- corticoides o medicamentos para el dolor, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Yuflyma.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Yuflyma debe usarse durante el embarazo, solo si es necesario.
- Según un estudio en el embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con Yuflyma durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Yuflyma.
- Yuflyma puede usarse durante la lactancia.
- Si recibe Yuflyma mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, antes de que el hijo reciba alguna vacuna. Para obtener más información sobre las vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones".

Conducción y uso de máquinas

Yuflyma puede tener un pequeño efecto sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de utilizar Yuflyma.

Yuflyma contiene sodio

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

“exento de sodio”.

3. Cómo usar Yuflyma

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

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas de Yuflyma para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Yuflyma si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg cada dos semanas	En la artritis reumatoide, continúa el tratamiento con metotrexato durante el uso de Yuflyma. Si el médico decide que el metotrexato es inapropiado, puede administrarse Yuflyma en monoterapia. Si presenta artritis reumatoide y no recibe metotrexato con su tratamiento con Yuflyma, el médico puede decidir administrarle 40 mg de Yuflyma cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde los 2 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg cada dos semanas	No procede
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con 10 kg de peso hasta 30 kg	20 mg cada dos semanas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg cada dos semanas	No procede
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	20 mg cada dos semanas	No procede

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**

Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	Si obtiene una respuesta inadecuada, el médico puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 4 hasta los 17 años de edad con peso de 30 kg o más	La primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	La dosis inicial es de 20 mg seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Hidrosadenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas más tarde. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, según lo que le haya recetado el médico.	Se recomienda que utilice antiséptico a diario en las zonas afectadas.
Adolescentes de 12 a 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si obtiene una respuesta inadecuada, con Yuflyma de 40 mg cada dos semanas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Se recomienda que utilice un antiséptico a diario en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos a partir de los 6 años de edad con peso de 40 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más	El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

	rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	
Niños y adolescentes desde los 6 a 17 años de edad que pesen menos de 40 kg	La dosis inicial es de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg dos semanas más tarde. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Su médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg cada semana.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos), seguidas de 80 mg (dos inyecciones 40 mg en un día) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	El médico puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Primera dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg (una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Debe continuar utilizando Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con un peso de 40 kg o superior	Primera dosis de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg (dos	Debe continuar utilizando Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.

	inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.	

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la primera dosis.	Se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmunitario. Yuflyma también se puede administrar solo.
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con peso inferior a 30 kg	20 mg en semanas alternas	Su médico le puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Yuflyma en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad con un peso inferior a 30 kg	40 mg cada dos semanas	El médico le puede recetar una dosis inicial de 80 mg que se administrará una semana antes de empezar con la pauta habitual de 40 mg cada dos semanas. Yuflyma se recomienda para uso en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Yuflyma se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

En la sección 7 "Instrucciones de uso", se proporcionan las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Yuflyma.

Si usa más Yuflyma del que debe

Si accidentalmente se inyecta Yuflyma con más frecuencia que la pautada por su médico o farmacéutico, informe de ello a su médico o farmacéutico. Siempre lleve el embalaje exterior del medicamento consigo, incluso si está vacío.

Si olvidó usar Yuflyma

Si olvida administrarse una inyección, se debe inyectar la siguiente dosis de Yuflyma 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 Yuflyma

La decisión de dejar de usar Yuflyma se debe comentar con el médico. Los síntomas pueden volver si deja de usar Yuflyma.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos secundarios mencionados a continuación, que se han observado con Yuflyma.

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

- reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor)
- infecciones de las vías respiratorias (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía)
- cefalea
- dolor abdominal
- náuseas y vómitos
- erupción cutánea
- dolor musculoesquelético

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe)
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis),
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes)
- infecciones de oído
- infecciones orales (incluyendo infección dental y llagas)
- infecciones del sistema reproductor

- infección urinaria
- infecciones por hongos
- infecciones en las articulaciones
- tumores benignos
- cáncer de piel
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional)
- deshidratación
- cambios de humor (incluyendo depresión)
- ansiedad
- dificultad para dormir
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento
- migraña
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y en las piernas)
- alteraciones de la visión
- inflamación del ojo
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo
- vértigo (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- sensación pulso acelerado
- presión arterial alta
- rubor
- hematomas (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos)
- tos
- asma
- falta de aliento
- sangrado gastrointestinal
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor)
- reflujo ácido
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca)
- picor
- sarpullido con picor
- hematomas
- inflamación de la piel (como eczema)
- rotura de uñas de las manos y los pies
- aumento de la transpiración
- pérdida de cabello
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente
- espasmos musculares
- sangre en la orina
- problemas renales
- dolor torácico
- edema (hinchazón)
- fiebre
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o hematomas
- deterioro de la cicatrización

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 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 vírica)
- infecciones del ojo

- infecciones bacterianas
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso)
- cáncer
- cáncer que afecta al sistema linfático
- melanoma
- trastornos inmunitarios 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 del sistema nervioso)
- accidente cerebrovascular
- pérdida de audición, zumbidos
- sensación de pulso irregular como brincos
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos
- ataque de corazón
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación)
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón)
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural)
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda
- dificultad para tragar
- edema facial (hinchazón de la cara)
- inflamación de la vesícula biliar, cálculos en la vesícula biliar
- hígado graso
- sudores nocturnos
- cicatriz
- descomposición 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 choque
- 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 cardiaca
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón)
- perforación intestinal (orificio en el intestino)
- hepatitis
- reactivación del virus de la hepatitis B
- hepatitis autoinmunitaria (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunitario del cuerpo)
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel)
- síndrome de Stevens-Johnson (los primeros síntomas incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido)

- edema facial (hinchazón de la cara) asociado a reacciones alérgicas
- eritema multiforme (erupción cutánea inflamatoria)
- síndrome parecido al lupus
- angioedema (hinchazón localizada de la piel)
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal)
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco frecuente relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele aparecer como lesiones de color púrpura en la piel.
- insuficiencia hepática
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular)
- Aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido)

Algunos efectos adversos observados con Yuflyma pueden no tener síntomas y solo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

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

- bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos
- aumento de los lípidos en sangre
- aumento de las enzimas hepáticas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas
- aumento de ácido úrico de la sangre
- valores anormales de sodio en sangre
- bajo nivel de calcio en sangre
- bajo nivel de fosfato en sangre
- azúcar en sangre alto
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre
- presencia de autoanticuerpos en sangre
- bajo nivel de potasio en sangre

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática en sangre)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos

adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Yuflyma

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD".

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

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

Conservación alternativa:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa precargada con protector de aguja de Yuflyma a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 31 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera la jeringa para conservarla a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 31 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al médico cómo deshacerse 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 Yuflyma

El principio activo es adalimumab.
Los demás componentes son ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80 y agua para las inyecciones.

Aspecto de la jeringa precargada de Yuflyma con protector de aguja y contenido del envase

Yuflyma 40 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelto en 0,4 ml de solución.

La jeringa precargada de Yuflyma es una jeringa de vidrio que contiene una solución de adalimumab. Cada envase de la jeringa precargada contiene con 2 toallitas impregnadas en alcohol (1 de recambio). Cada envase contiene 2, 4 o 6 jeringas precargadas y cada jeringa precargada se suministra con 1 toallita impregnada en alcohol.

La jeringa precargada de Yuflyma es una jeringa de vidrio con protector de aguja que contiene una solución de adalimumab. Cada envase de la jeringa precargada con protector de aguja contiene con 2 toallitas impregnadas en alcohol (1 de recambio). Cada envase contiene 2, 4 o 6 jeringas precargadas con cajas de protector de agujas y cada jeringa precargada con protector de aguja se suministra con 1 toallita impregnada en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Yuflyma puede estar disponible en forma de jeringa precargada o pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Nothern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

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

7. Instrucciones de uso

- Las siguientes instrucciones explican cómo administrarse una inyección subcutánea de Yuflyma utilizando la jeringa precargada. Primero, lea detenidamente las instrucciones y, luego, sígalas paso a paso.

- El médico, enfermero o farmacéutico le indicará la técnica para inyectarse usted mismo.

- **No** intente ponerse la inyección usted mismo hasta no estar seguro de que comprende cómo preparar y administrar la inyección.

- Después de que le formen correctamente, usted mismo u otra persona, como un familiar o amigo, pueden poner la inyección.

- Utilice solo cada jeringa precargada para una inyección.

Yuflyma Jeringa precargada

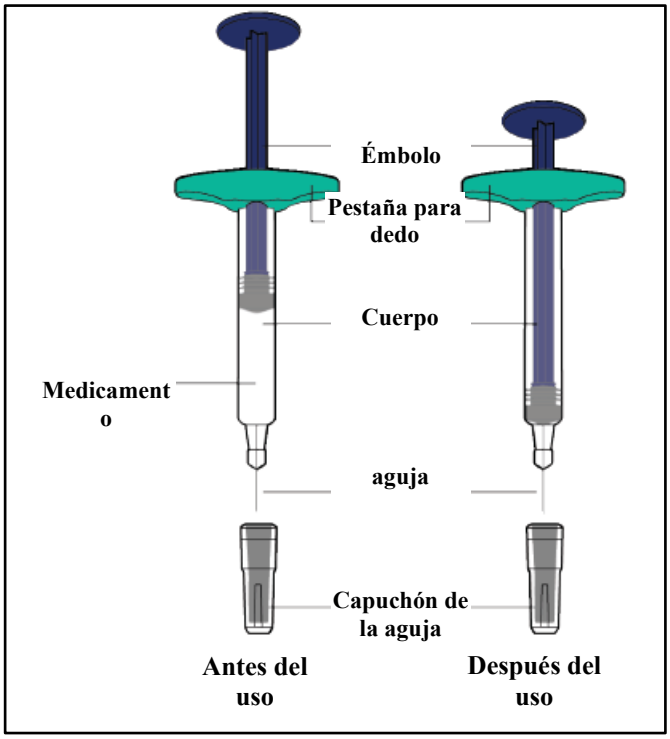


Figura A

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha expirado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

No retire el capuchón de la aguja hasta justo antes de la inyección. Mantener Yuflyma fuera de la vista y del alcance de los niños.

1. **Reúna los suministros para la inyección**

a. Prepare una superficie limpia y lisa, como una mesa o mostrador, en un área bien iluminada.
b. Retire 1 jeringa precargada de la caja de la nevera.

- Sostenga el cuerpo de la jeringa precargada cuando la retire de la caja. **No** toque el émbolo.

c. Asegúrese de que dispone de los siguientes suministros:
- Jeringa precargada
- Toallita impregnada en alcohol

No incluido en la caja:
- Bola de algodón o gasa
- Venda adhesiva
- Recipiente para objetos cortopunzantes

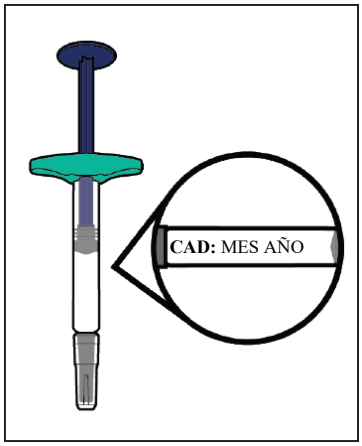


Figura B

2. Inspeccione la jeringa precargada

a. Asegúrese de que tiene el medicamento (Yuflyma) y la dosis correctos.
b. Observe la jeringa precargada y asegúrese de que no tenga grietas o esté dañada.
c. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada.

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha pasado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

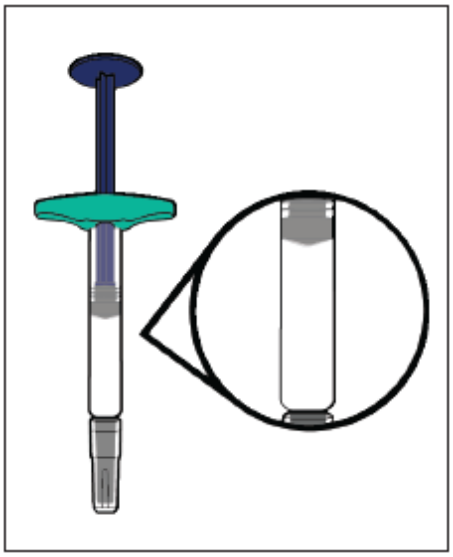


Figura C

3. Inspeccione el medicamento

a. Observe el medicamento y confirme que el líquido es transparente, de incoloro a marrón claro y no tiene partículas.

- No utilice la jeringa precargada si: el líquido ha cambiado de color (amarillo o marrón oscuro), está turbio o contiene partículas.
- Es posible que vea burbujas de aire en el líquido. Es normal.

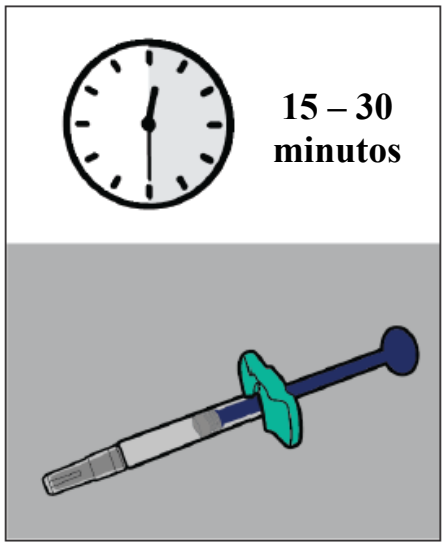


Figura D

4. Espere de 15 a 30 minutos

a. Deje la jeringa precargada a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos para permitir que se caliente.

- **No** caliente la jeringa precargada con fuentes de calor como agua caliente o en un horno de microondas.

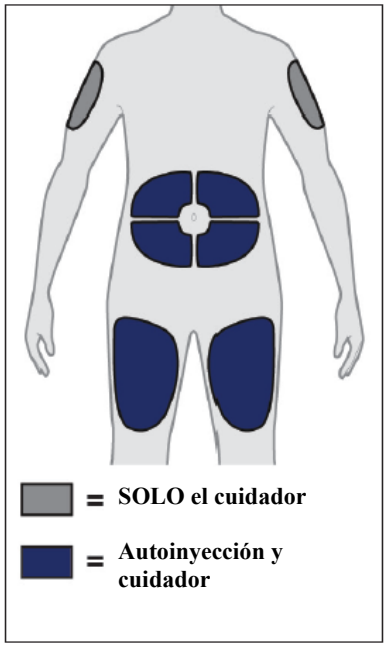


Figura E

5. Elija un lugar adecuado para la inyección

a. Se puede inyectar en:
- la parte delantera de los muslos.
- el abdomen, excepto los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo.
- la parte externa de la parte superior del brazo (SOLO si usted es cuidador).

- **No** inyecte en la piel que está a menos de 5 cm (2 pulg) de distancia del ombligo, o esté enrojecida, dura, irritada, con hematomas o cicatrices.
- Si tiene psoriasis, **no** inyecte directamente en ninguna zona levantada gruesa, enrojecida, con placas o lesiones en la piel.
- No se ponga la inyección a través de la ropa

b. Cambie el lugar de la inyección cada vez que ponga una inyección. Cada lugar de la inyección nuevo debe estar al menos a 3 cm (1,2 pulg) de distancia del lugar de la inyección anterior.

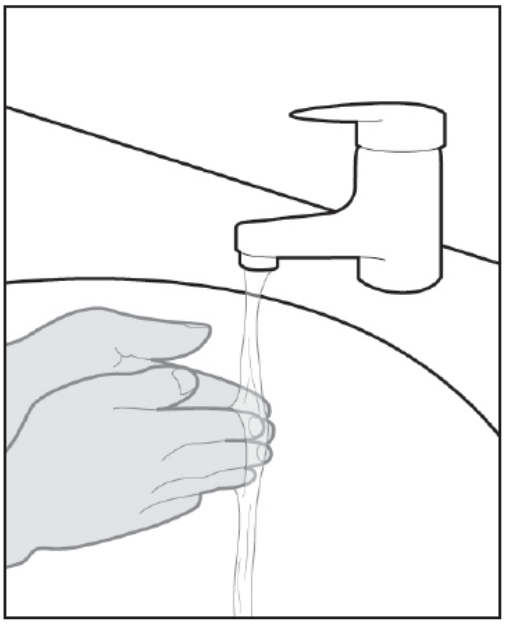


Figura F

6. Lávese las manos.

a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien.

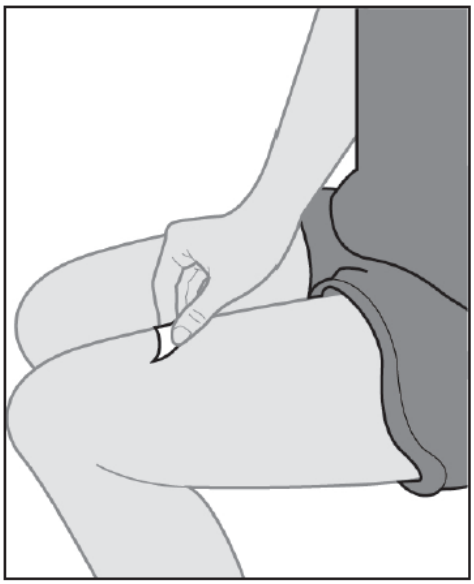


Figura G

7. Limpie el lugar de la inyección

a. Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimientos circulares.
b. Deje que se seque la piel antes de aplicar la inyección.

• **No** sople ni toque la inyección antes de aplicarla.

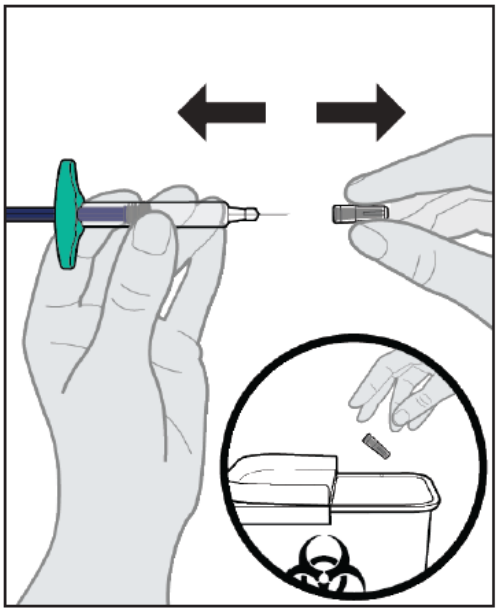


Figura H

8. Retire la tapa.

a. Retire el capuchón sosteniendo la jeringa precargada con una mano. Con cuidado, quite el capuchón en línea recta con la otra mano.

- **No** retire el capuchón hasta que esté preparado para inyectar.
- **No** toque la aguja con los dedos. Si lo hace, puede provocar una lesión por pinchazo de aguja.
- **No** vuelva a poner el capuchón a la jeringa precargada. Deseche el tapón de inmediato en el contenedor para objetos cortopunzantes.
- Es normal ver que salen algunas gotas de líquido de la aguja.

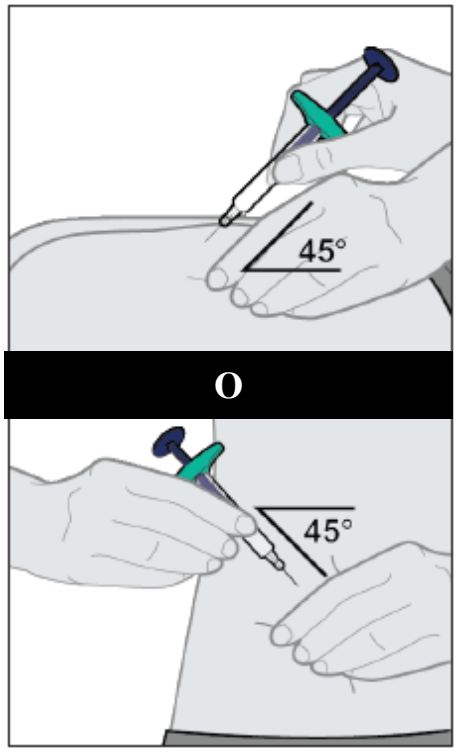


Figura I

9. Inserte la jeringa precargada en el lugar de la inyección

a. Pellízquese la piel en el lugar de la inyección con una mano.

b. Sujetando el cuerpo de la jeringa precargada, introduzca la aguja hasta el final en el pliegue de la piel en un ángulo de 45 grados con un movimiento corto y rápido.

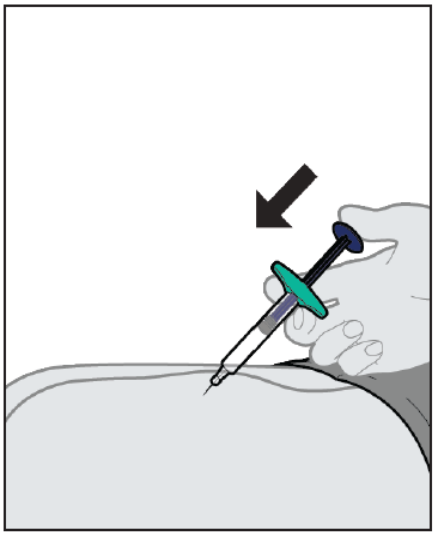


Figura J

10. Aplicar la inyección

a. Una vez introducida la aguja, suelte el pellizco.
b. Empuje lentamente el émbolo hasta llegar al final, hasta que se haya inyectado todo el líquido y la jeringa esté vacía.

• **No** cambie la posición de la jeringa precargada después de haber comenzado la inyección.

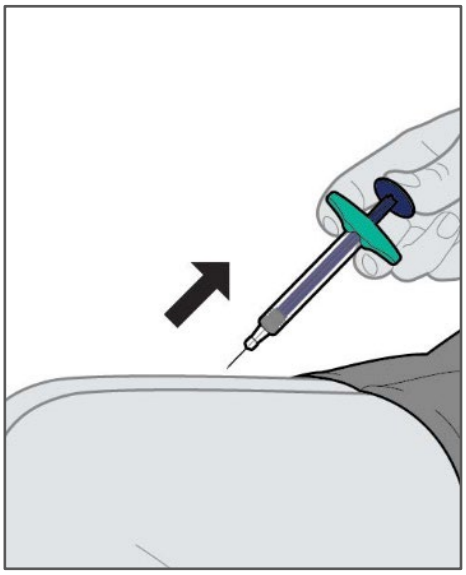


Figura K

11. Saque la jeringa precargada del lugar de la inyección y desinfecte el lugar de la inyección

a. Después vaciar la jeringa precargada, retírela de la piel en el mismo ángulo en el que la insertó.
b. Presione ligeramente, no frote, en el lugar de la inyección, con una bola de algodón o gasa y aplique un apósito adhesivo, si es necesario. En ocasiones, puede producirse una hemorragia.

• **No** reutilice la jeringa precargada.

• **No** toque la aguja ni vuelva a taparla.

• **No** frote el lugar de la inyección.

Figura L

12. Deseche el jeringa precargada

- **No** vuelva a tapar la jeringa precargada.
  - **a.** Deseche la jeringa precargada usada en un contenedor para objetos cortopunzantes especiales como se lo indique su médico, farmacéutico o enfermero.
  - **b.** La toallita impregnada en alcohol y el embalaje pueden tirarse a la basura doméstica.
- Mantenga siempre la jeringa precargada y el recipiente para eliminar objetos cortopunzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Jeringa precargada Yuflyma con protector de aguja

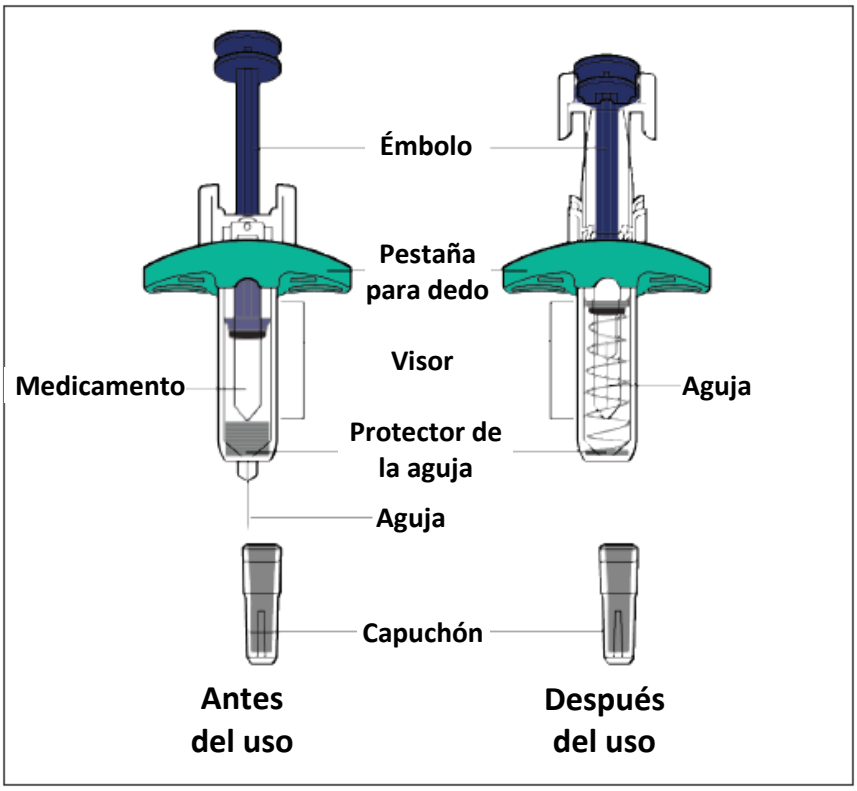


Figura A

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha pasado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

No retire el capuchón de la aguja hasta justo antes de la inyección. Mantener Yuflyma fuera de la vista y del alcance de los niños.

1. Reúna los suministros para la inyección

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

b. Retire 1 jeringa precargada de la caja de la nevera.

• Sostenga el cuerpo de la jeringa precargada cuando la retire de la caja. **No** toque el émbolo.

c. Asegúrese de que dispone de los siguientes suministros:

- Jeringa precargada
- Toallita impregnada en alcohol

No incluido en la caja:

- Bola de algodón o gasa
- Venda adhesiva
- Recipiente para objetos cortopunzantes

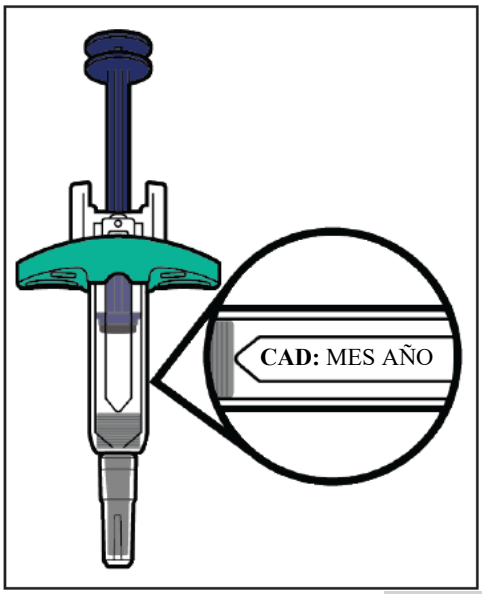


Figura B

2. Inspeccione la jeringa precargada

a. Asegúrese de que tiene el medicamento (Yuflyma) y la dosis correctos.
b. Observe la jeringa precargada y asegúrese de que no está agrietada o dañada.
c. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada.

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- ha pasado la fecha de caducidad.
- se ha caído sobre una superficie dura.

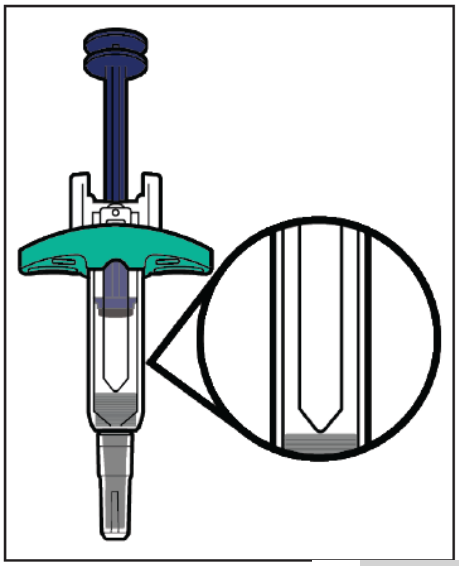


Figura C

3. Inspeccione el medicamento

a. Observe el medicamento y confirme que el líquido es transparente, de incoloro a marrón claro y no tiene partículas.

- **No** utilice la jeringa precargada si: el líquido ha cambiado de color (amarillo o marrón oscuro), está turbio o contiene partículas.

- Es posible que vea burbujas de aire en el líquido. Es normal.

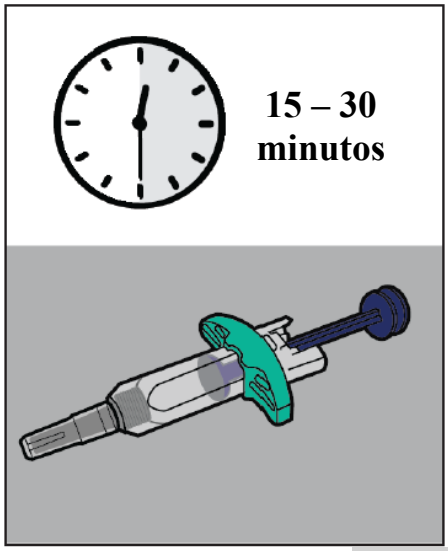


Figura D

4. Espere de 15 a 30 minutos

a. Deje la jeringa precargada a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos para que se caliente.

- **No** caliente la jeringa precargada con fuentes de calor como agua caliente o en un horno de microondas.

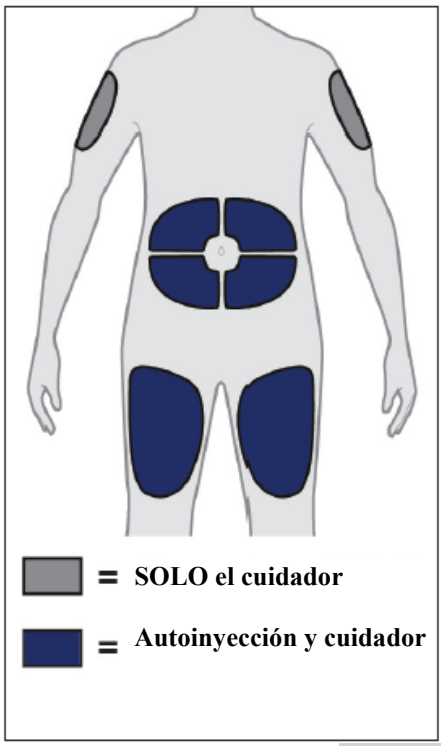


Figura E

5. Elija un lugar adecuado para la inyección

a. Se puede inyectar en:
- la parte delantera de los muslos.
- el abdomen, excepto en los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo.
- la parte externa de la parte superior del brazo (SOLO si usted es cuidador).

- **No** inyecte en la piel que está dentro de los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo, o está enrojecida, dura, irritada, dañada, amoratada o con cicatrices.
- Si tiene psoriasis, **no** inyecte directamente en ninguna zona levantada, gruesa, enrojecida, con placas o lesiones en la piel.
- No se ponga la inyección a través de la ropa

b. Cambie el lugar de la inyección cada vez que ponga una inyección. Cada lugar de inyección nuevo debe estar al menos a 3 cm (1,2 pulg) de distancia del lugar de la inyección anterior.

Figura F

6. Lávese las manos.

a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien.

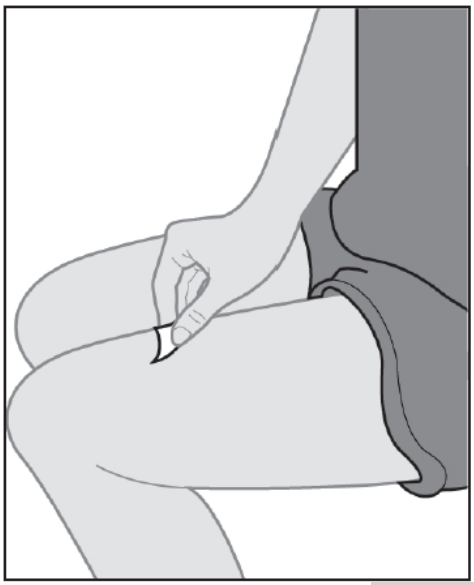


Figura G

7. Limpie el lugar de la inyección

a. Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimientos circulares.
b. Deje que se seque la piel antes de aplicar la inyección.

• **No** sople ni toque el lugar de la inyección otra vez antes de aplicarla.

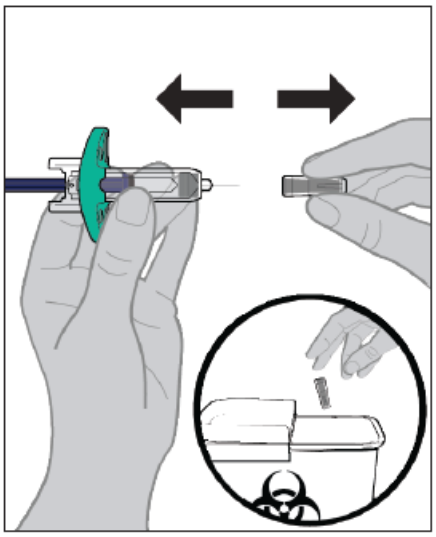


Figura H

8. Retire la tapa.

a. Retire el capuchón sosteniendo el cuerpo de la aguja precargada con una mano. Con cuidado, quite el capuchón en línea recta con la otra mano.

- **No** retire el capuchón hasta que esté preparado para inyectar.
- **No** toque la aguja con los dedos. Si lo hace, puede provocar una lesión por pinchazo de aguja.
- **No** vuelva a poner el capuchón a la jeringa precargada. Deseche el tapón de inmediato en el contenedor para objetos cortopunzantes.
- Es normal ver que salen algunas gotas de líquido de la aguja.

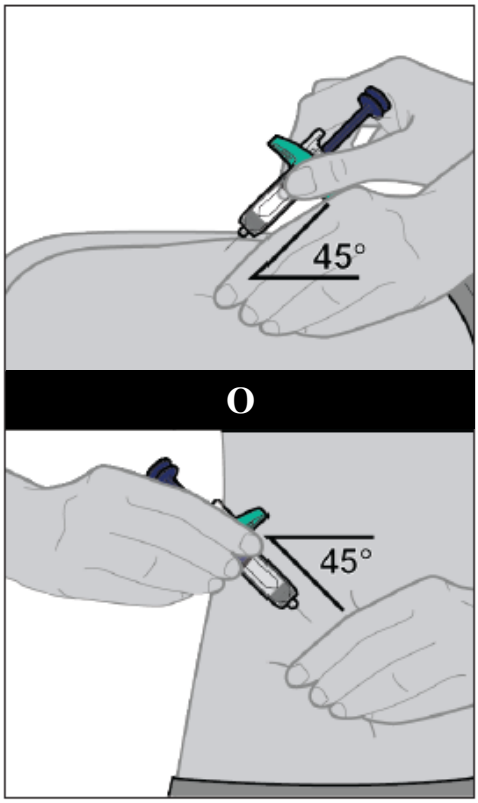


Figura I

9. Introduzca a jeringa precargada en el lugar de la inyección

a. Pellízquese la piel en el lugar de la inyección con una mano.

b. Sujetando la jeringa precargada por su cuerpo, inserte la aguja por completo en el pliegue de la piel en un ángulo de 45 grados con movimiento corto y rápido.

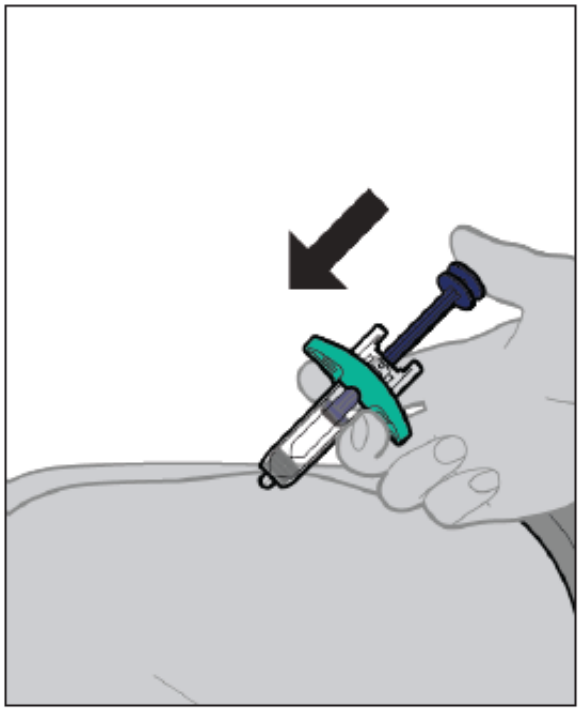


Figura J

10. Ponga la inyección

a. Una vez introducida la aguja, suelte la piel pellizcada.
b. Empuje lentamente el émbolo hasta el final hasta que se inyecte todo el líquido y la jeringa esté vacía.

• **No** cambie la posición de la jeringa precargada después de haber comenzado la inyección.

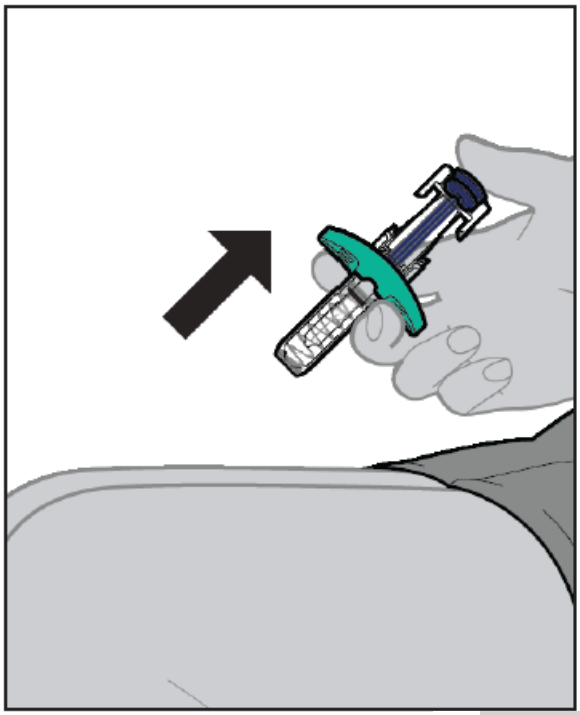


Figura K

11. Retire la jeringa precargada del lugar de la inyección y desinfecte el lugar inyección

a. Después de que la jeringa precargada esté vacía, levante lentamente el pulgar del émbolo hasta que la aguja está completamente cubierta por el protector de la aguja.
b. Presione ligeramente, no frote, el lugar de la inyección, con una bola de algodón o gasa y aplique un apósito adhesivo, si es necesario. Puede haber algo de hemorragia.

- **No** reutilice la jeringa precargada.
- **No** frote el lugar de la inyección.

Figura L

12. Deseche el jeringa precargada

a. Deseche la jeringa precargada usada en un contenedor para objetos cortopunzantes especiales según lo indicado por su médico, enfermero o farmacéutico.

b. la toallita impregnada en alcohol y el embalaje se pueden poner en la basura doméstica.

- Mantenga siempre la jeringa precargada y el un contenedor para objetos cortopunzantes especiales fuera de la vista y del alcance de los niños

Prospecto: información para el paciente

Yuflyma 40 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

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

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

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

1. Qué es Yuflyma y para qué se utiliza

Yuflyma contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre su sistema inmune (defensa).

Yuflyma está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil poliarticular
- Artritis asociada a la entesitis
- Espondilitis anquilosante
- Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Psoriasis en placas
- Hidrosadenitis supurativa
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveítis no infecciosa

El principio activo en Yuflyma, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que interviene en el sistema inmune (defensa) y que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias mencionadas arriba. Mediante el ataque al TNFα, Yuflyma disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis reumatoide de moderada a grave en adultos. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

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

Yuflyma puede reducir el daño de las articulaciones producido por la enfermedad inflamatoria y ayudar a que se muevan con más libertad.

El médico decidirá si Yuflyma debe utilizarse con metotrexato o en monoterapia.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La artritis idiopática juvenil poliarticular es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes desde los 2 años de edad. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

El médico decidirá si Yuflyma debe utilizarse con metotrexato o en monoterapia.

Artritis asociada a entesitis

La artritis asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y los lugares de fijación de los tendones en el hueso.

Yuflyma se usa para tratar la artritis asociada a entesitis en pacientes desde los 6 años de edad. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Espondilitis anquilosante y la 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.

Yuflyma se utiliza para tratar la espondilitis anquilosante grave y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante en adultos. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Artritis psoriásica

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

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Yuflyma puede reducir el daño de las articulaciones producido por la enfermedad y ayudar a que se muevan con más libertad. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Psoriasis 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 a las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la psoriasis crónica en placas de moderada a grave en adultos y
- la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidrosadenitis supurativa

La hidrosadenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel crónica y, a menudo, dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 a 17 años.

Yuflyma puede reducir el número de nódulos y abscesos provocados por la enfermedad, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Yuflyma se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Uveítis no infecciosa

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Yuflyma se utiliza para tratar

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo y
- niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

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

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Yuflyma

No utilice Yuflyma:

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si tiene tuberculosis activa u otras infecciones graves (ver "Advertencias y precauciones"). Es importante que informe a su médico si tiene síntomas de infección, por ejemplo, fiebre, heridas, sensación de cansancio, problemas dentales.

- Si tiene insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene una cardiopatía grave (ver "Advertencias y precauciones").

Advertencias y precauciones

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

Reacciones alérgicas

- Si tuviera una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Yuflyma 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 infección crónica o una infección localizada en alguna parte del cuerpo (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Yuflyma. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Podría contraer infecciones con más facilidad mientras recibe el tratamiento con Yuflyma. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen:
  - tuberculosis
  - infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias
  - infección grave en la sangre (sepsis)

  En casos raros, estas infecciones podrían poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su

médico puede indicarle que deje de usar Yuflyma durante algún tiempo.

- Informe a su médico si reside o viaja por regiones en las que las infecciones fúngicas (por ejemplo, histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis) son muy frecuentes.

- Informe a su médico si ha sufrido infecciones recurrentes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infecciones.

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Yuflyma. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Yuflyma. Es importante que en el caso de que tenga síntomas de infecciones como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.

Tuberculosis

- Es muy importante que avise a su médico si ha sufrido tuberculosis en alguna ocasión o si ha estado en contacto directo con alguien que haya padecido tuberculosis. Si tiene tuberculosis activa, no debe usar Yuflyma.
  - Dado que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Yuflyma, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Yuflyma. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en su **tarjeta de información para el paciente**.
  - Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento para prevenir la tuberculosis.
  - Si apareciesen síntomas de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Hepatitis B

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB.
  - Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. En las personas portadoras del VHB, Yuflyma puede causar que el virus vuelva a ser activo.
  - En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

Cirugía o intervención dental

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

Enfermedad desmielinizante

- Si 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 debe ser tratado o continuar en tratamiento con Yuflyma. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunaciones

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con Yuflyma.

    - Consulte con su médico antes de recibir cualquier vacuna.
    - Si es posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma.
    - Si ha recibido Yuflyma mientras estaba embarazada, su bebé puede estar en mayor riesgo de contraer una infección durante aproximadamente cinco meses después de la última dosis de Yuflyma que recibió durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca,

- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Yuflyma, el médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene alguna cardiopatía grave. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe recibir Yuflyma.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir suficientes células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o contribuyen a parar las hemorragias. Su médico puede decidir que suspenda el tratamiento. Si tiene fiebre persistente, ligeros hematomas, sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con Yuflyma u otros agentes que bloquean el TNF.

    - Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático) y leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea).
    - Si toma Yuflyma el riesgo de padecer linfoma, leucemia u otros tipos de cáncer puede aumentar. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con Yuflyma. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina.
    - Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Se han observado casos cáncer de piel no melanomatoso en pacientes que usan Yuflyma.
    - Informe a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.

- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Enfermedad autoinmunitaria

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

Niños y adolescentes

- Vacunación: si es posible, su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Yuflyma.

Uso de Yuflyma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, No debe tomar Yuflyma con medicamentos que contengan los siguientes principios activos debido a un incremento del riesgo de infecciones graves:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma puede tomarse junto con:
- metotrexato
- ciertos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro)
- corticoides o medicamentos para el dolor, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Yuflyma.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Yuflyma debe usarse durante el embarazo, solo si es necesario.
- Según un estudio en el embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con Yuflyma durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Yuflyma.
- Yuflyma puede usarse durante la lactancia.
- Si recibe Yuflyma mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, antes de que el hijo reciba alguna vacuna. Para obtener más información sobre las vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones".

Conducción y uso de máquinas

Yuflyma puede tener un pequeño efecto sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de utilizar Yuflyma.

Yuflyma contiene sodio

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

“exento de sodio”

3. Cómo usar Yuflyma

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

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas de Yuflyma para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Yuflyma si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de espondilitis anquilosante		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg cada dos semanas	En la artritis reumatoide, continúa el tratamiento con metotrexato durante el uso de Yuflyma. Si el médico decide que el metotrexato es inapropiado, puede administrarse Yuflyma en monoterapia. Si presenta artritis reumatoide y no recibe metotrexato con su tratamiento con Yuflyma, el médico puede decidir administrarle 40 mg de Yuflyma cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde los 2 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg cada dos semanas	No procede
Niños y adolescentes desde 2 años de edad con 10 kg de peso hasta 30 kg	20 mg cada dos semanas	No procede

Artritis asociada a entesitis		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg cada dos semanas	No procede
Niños y adolescentes desde 6 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	20 mg cada dos semanas	No procede

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**

Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	Si obtiene una respuesta inadecuada, el médico puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 4 hasta los 17 años de edad con peso de 30 kg o más	La primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	No procede
Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	La dosis inicial es de 20 mg seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	No procede

Hidrosadenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas más tarde. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, según lo que le haya recetado el médico.	Se recomienda que utilice antiséptico a diario en las zonas afectadas.
Adolescentes de 12 a 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si obtiene una respuesta inadecuada, con Yuflyma de 40 mg cada dos semanas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Se recomienda que utilice un antiséptico a diario en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos a partir de los 6 años de edad con	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día),	El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg

peso de 40 kg o más	seguida de 40 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 6 a 17 años de edad que pesen menos de 40 kg	La dosis inicial es de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg dos semanas más tarde. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Su médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg cada semana.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día durante dos días consecutivos), seguidas de 80 mg (dos inyecciones 40 mg en un día) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Primera dosis de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg (una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Debe continuar utilizando Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.
Niños y adolescentes desde los 6	Primera dosis de 160 mg (cuatro	Debe continuar utilizando

años de edad con un peso de 40 kg o superior	inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg (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.	Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la primera dosis.	Los corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmunitario pueden seguir tomándose mientras se utiliza Yuflyma. Yuflyma también se puede administrar solo.
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con peso inferior a 30 kg	20 mg en semanas alternas	Su médico le puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Yuflyma en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad con un peso inferior a 30 kg	40 mg cada dos semanas	El médico le puede recetar una dosis inicial de 80 mg que se administrará una semana antes de empezar con la pauta habitual de 40 mg cada dos semanas Yuflyma se recomienda para uso en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Yuflyma se administra por inyección bajo la piel (por inyección subcutánea).

En la sección 7 “Instrucciones de uso”, se proporcionan las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Yuflyma.

Si usa más Yuflyma del que debe

Si accidentalmente se inyecta Yuflyma con más frecuencia que la pautada por su médico o farmacéutico, informe de ello a su médico o farmacéutico. Siempre lleve el embalaje exterior del medicamento consigo, incluso si está vacío.

Si olvidó usar Yuflyma

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

La decisión de dejar de usar Yuflyma se debe comentar con el médico. Los síntomas pueden volver si deja de usar Yuflyma.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos secundarios mencionados a continuación, que se han observado con Yuflyma.

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

- reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor)
- infecciones de las vías respiratorias (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía)
- cefalea
- dolor abdominal
- náuseas y vómitos
- erupción cutánea
- dolor musculoesquelético

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe)
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis),
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes)
- infecciones de oído
- infecciones orales (incluyendo infección dental y llagas)
- infecciones del sistema reproductor
- infección urinaria
- infecciones por hongos
- infecciones en las articulaciones
- tumores benignos
- cáncer de piel
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional)
- deshidratación
- cambios de humor (incluyendo depresión)
- ansiedad
- dificultad para dormir
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento
- migraña
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y en las piernas)
- alteraciones de la visión
- inflamación del ojo
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo
- vértigo (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- sensación pulso acelerado
- presión arterial alta
- rubor
- hematoma (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos)
- tos
- asma
- falta de aliento
- sangrado gastrointestinal
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor)
- reflujo ácido
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca)
- picor
- sarpullido con picor
- hematomas
- inflamación de la piel (como eczema)
- rotura de uñas de las manos y los pies
- aumento de la transpiración
- pérdida de cabello
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente
- espasmos musculares
- sangre en la orina
- problemas renales
- dolor torácico
- edema (hinchazón)
- fiebre
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o hematomas

- Deterioro de la cicatrización

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 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 vírica)
- infecciones del ojo
- infecciones bacterianas
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso)
- cáncer
- cáncer que afecta al sistema linfático
- melanoma**
- trastornos inmunitarios 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 del sistema nervioso)
- accidente cerebrovascular
- pérdida de audición, zumbidos
- sensación de pulso irregular como brincos
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos
- ataque de corazón
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación)
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón)
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural)
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda
- dificultad para tragar
- edema facial (hinchazón de la cara)
- inflamación de la vesícula biliar, cálculos en la vesícula biliar
- hígado graso
- sudores nocturnos
- cicatriz
- descomposición 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 choque
- 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 cardiaca
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón)

- perforación intestinal (orificio en el intestino)
- hepatitis
- reactivación del virus de la hepatitis B
- hepatitis autoinmunitaria (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunitario del cuerpo)
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel)
- síndrome de Stevens-Johnson (los primeros síntomas incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido)
- edema facial (hinchazón de la cara) asociado a reacciones alérgicas
- eritema multiforme (erupción cutánea inflamatoria)
- síndrome parecido al lupus
- angioedema (hinchazón localizada de la piel)
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal)
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco frecuente relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele aparecer como lesiones de color púrpura en la piel.
- Insuficiencia hepática
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular)
- Aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido)

Algunos efectos adversos observados con Yuflyma pueden no tener síntomas y solo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

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

- bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos
- aumento de los lípidos en sangre
- aumento de las enzimas hepáticas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas
- aumento de ácido úrico de la sangre
- valores anormales de sodio en sangre
- bajo nivel de calcio en sangre
- bajo nivel de fosfato en sangre
- azúcar en sangre alto
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre
- presencia de autoanticuerpos en sangre
- bajo nivel de potasio en sangre

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática en sangre)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Yuflyma

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD".

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

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

Conservación alternativa:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una pluma precargada individual de Yuflyma con protector de aguja a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 31 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera la pluma para conservarla a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 31 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al médico cómo deshacerse 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 Yuflyma

El principio activo es adalimumab.
Los demás componentes son ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80 y agua para las inyecciones.

Aspecto de la pluma precargada de Yuflyma y contenido del envase

Yuflyma 40 mg solución inyectable en pluma precargada se suministra como una solución estéril de 40 mg de adalimumab disuelta en 0,4 ml de solución.

La pluma precargada de Yuflyma es un sistema de inyección basado en una aguja de un solo uso desechable con funciones automatizadas. Hay un visor en cada lado de la pluma a través de la que puede ver la solución de Yuflyma del interior de la pluma.

La pluma precargada de Yuflyma está disponible en envases que contienen 1, 2, 4 y 6 plumas precargadas. Cada envase de la pluma precargada contiene 2 toallitas impregnadas en alcohol (1 de recambio). Cada

envase contiene 2, 4 o 6 plumas precargadas y cada pluma precargada se suministra con 1 toallita impregnada en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Yuflyma puede estar disponible en forma de jeringa precargada o pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Fuglevangsvej 11, 1962
Frederiksberg C, Denmark
Contact_dk@celltrionhc.com
Tlf: +45 35352989

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Fjordalléen 16, 0250 Oslo, Norway
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

United Kingdom (Nothern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

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

7. Instrucciones de uso

- Las siguientes instrucciones explican cómo administrarse una inyección subcutánea de Yuflyma utilizando la pluma precargada. Primero, lea detenidamente las instrucciones y, luego, sígalas paso a paso.

- El médico, enfermero o farmacéutico le indicará la técnica para inyectarse usted mismo.

- **No** intente ponerse la inyección usted mismo hasta no estar seguro de que comprende cómo preparar y administrar la inyección.

- Después de que le formen correctamente, usted mismo u otra persona, como un familiar o amigo, pueden poner la inyección.

- Utilice cada pluma precargada solo para una inyección.

Pluma precargada de Yuflyma

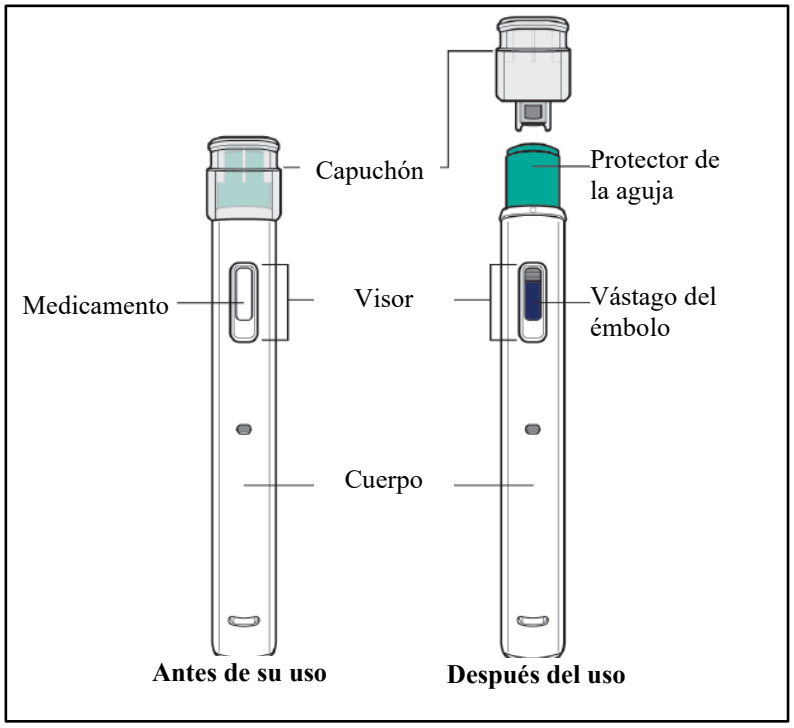


Figura A

No utilice la pluma precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha expirado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

No retire el capuchón hasta que esté listo para la inyección. Mantener Yuflyma fuera del alcance de los niños.

1. Reúna los suministros para la inyección

a. Prepare una superficie limpia y lisa, como una mesa o mostrador, en un área bien iluminada.
b. Retire 1 pluma precargada de la caja de la nevera.
c. Asegúrese de que dispone de los siguientes suministros:
Pluma precargada
1 toallita con alcohol

No incluido en la caja:
- Bola de algodón o gasa
- Venda adhesiva
- Recipiente para objetos cortopunzantes

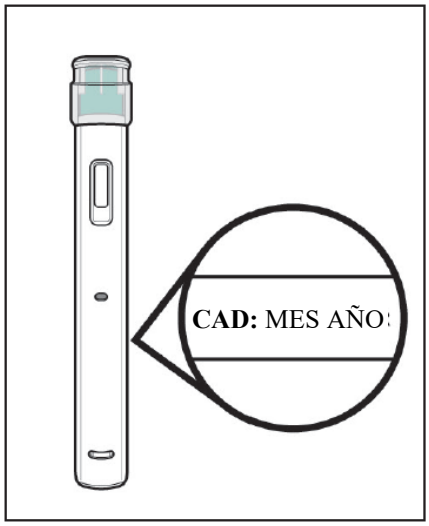


Figura B

2. Inspeccione la pluma precargada

a. Asegúrese de que tiene el medicamento (Yuflyma) y la dosis correctos.
b. Observe la pluma precargada y asegúrese de que no está agrietada o dañada.
c. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma.

No utilice la pluma precargada si:
• está agrietada o dañada.
• la fecha de caducidad ya ha pasado.
• se ha caído sobre una superficie dura.

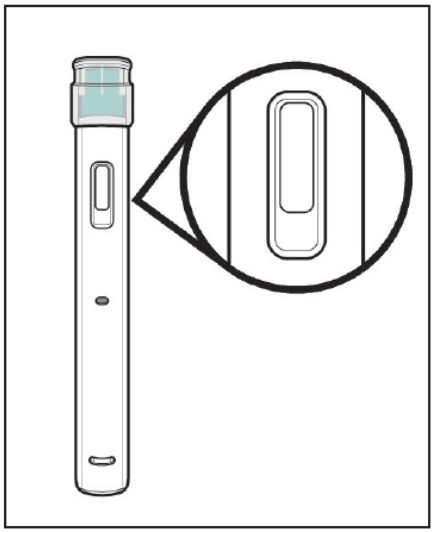
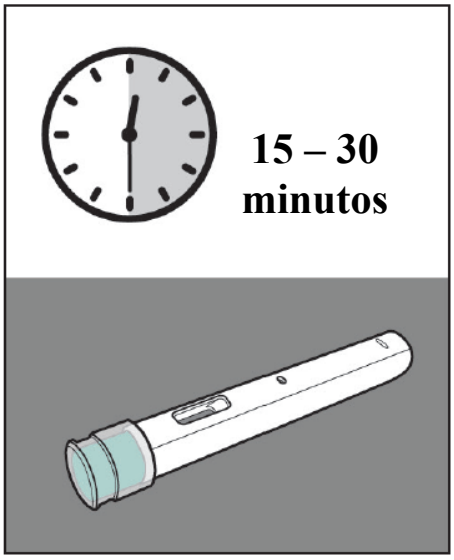


Figura C

3. Inspeccione el medicamento.

a. Mire a través del visor y asegúrese de que el líquido es transparente, de incoloro a marrón claro y no tiene partículas.

- No utilice la pluma precargada si: el líquido ha cambiado de color (amarillo o marrón oscuro), está turbio o contiene partículas.
- Es posible que vea burbujas de aire en el líquido. Es normal.



FiguraD

4. Espere de 15 a 30 minutos

a. Deje la pluma precargada a temperatura ambiente de 15 a y 30 minutos para que se caliente.

- **No** caliente la pluma precargada con fuentes de calor como agua caliente o un horno de microondas.

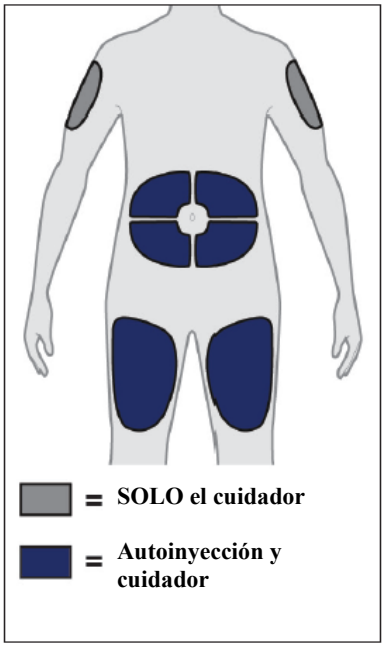


Figura E

5. Elija un lugar adecuado para la inyección

a. Se puede inyectar en:
- la parte delantera de los muslos.
- el abdomen, excepto los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo.
- la parte externa de la parte superior del brazo (SOLO si usted es cuidador).

- **No** inyecte en la piel que esté a menos de 5 cm (2 pulg) de distancia del ombligo, o esté enrojecida, dura, irritada, con hematomas o
- Si tiene psoriasis, no inyecte directamente en ninguna zona levantada, gruesa, enrojecida o con placas o lesiones en la piel.
- No se ponga la inyección a través de la ropa

b. Cambie el lugar de la inyección cada vez que ponga una inyección. Cada lugar de inyección nuevo debe estar al menos a 3 cm (1,2 pulg) de distancia del lugar de inyección anterior.

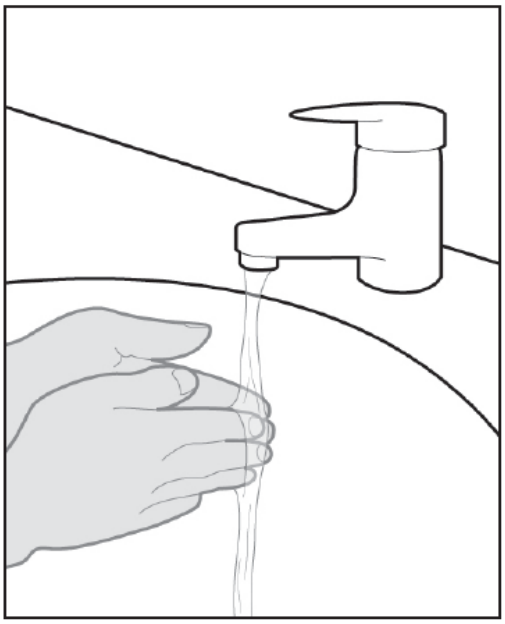


Figura F

6. Lávese las manos.

a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien.

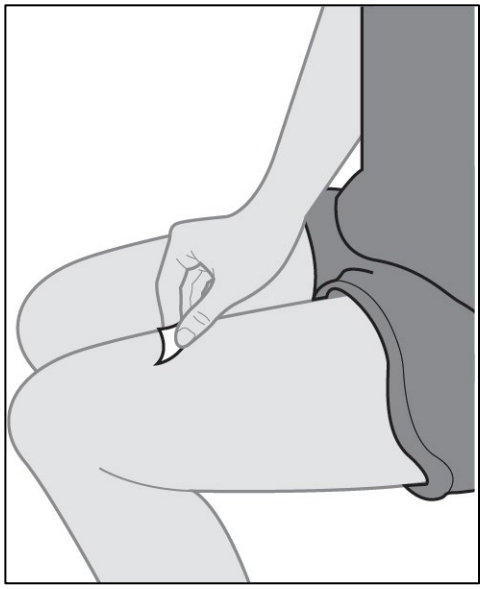


Figura G

7. Limpie el lugar de la inyección

a. Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimientos circulares.
b. Deje que se seque la piel antes de aplicar la inyección.

• **No** sople ni toque el lugar de la inyección otra vez antes de aplicarla.

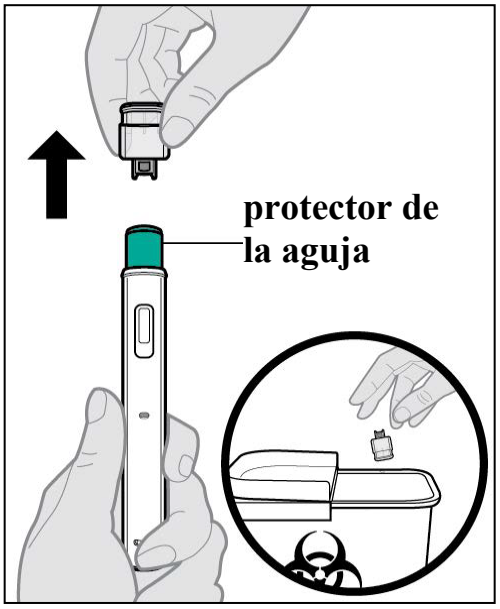


Figura H

8. Retire la tapa.

a. Sostenga la pluma precargada por el cuerpo del inyector con el puesto con una mano. Quite directamente el capuchón con la otra mano.

- **No** retire el capuchón hasta que esté listo para la inyección.
- **No** toque la aguja ni el protector de la aguja. Si lo hace, puede provocar una lesión por pinchazo de la aguja.
- **No** vuelva a tapar la pluma precargada. Deseche el capuchón inmediatamente en el contenedor para objetos cortopunzantes.
- Es normal ver que salen algunas gotas de líquido de la aguja.

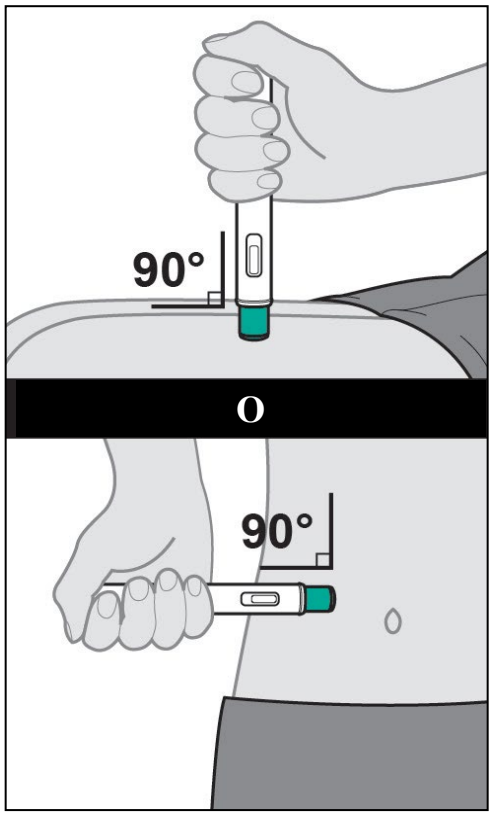


Figura I

9. Coloque la pluma precargada en el lugar de la inyección.

a. Sostenga la pluma precargada para que pueda ver el visor.
b. Sin pellizcar ni estirar la piel, coloque la pluma precargada en el lugar de la inyección en un ángulo de 90 grados.

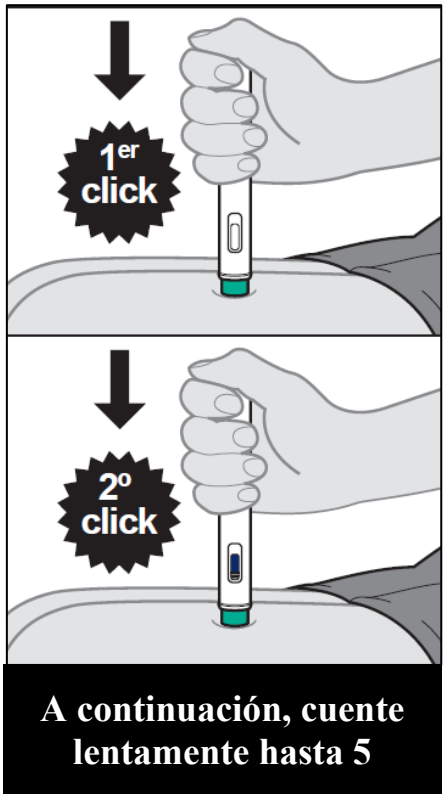


Figura J

10. Aplicar la inyección

a. Pulse la pluma precargada **firmemente** contra la piel. Cuando comience la inyección escuchará el primer clic fuerte y el vástago azul del émbolo comenzará a llenar el Visor.

b. Sostenga la pluma precargada firmemente contra la piel y escuche el segundo clic fuerte.

c. Después de escuchar el segundo clic fuerte, continúe manteniendo la pluma precargada firmemente contra la piel y cuente lentamente hasta 5 para asegurarse de que inyecta la dosis completa.

- **No** cambie la posición de la pluma precargada después de haber comenzado la inyección.

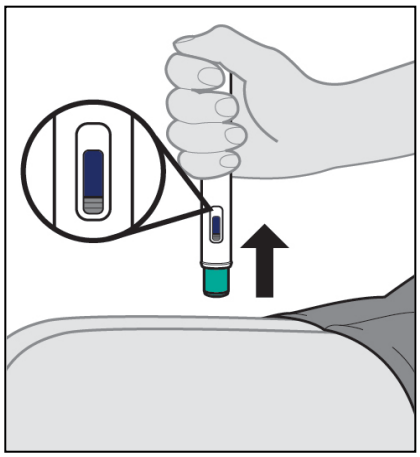


Figura K

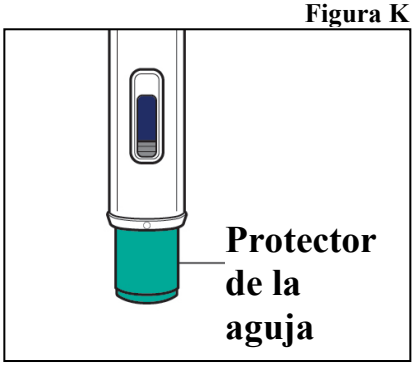


Figura L

11. Retire la pluma precargada desde el lugar de la inyección y desinfecte el lugar de la inyección

a. Observe la pluma precargada y asegúrese de que el vástago del émbolo azul con la parte superior gris está llenando el visor completamente.

b. Retire la pluma precargada de la piel.

- Después de retirar la pluma precargada del lugar de la inyección, la aguja se cubrirá automáticamente. **No** vuelva a poner el capuchón a la pluma.
- Si el visor no se ha vuelto completamente azul o si el medicamento sigue inyectándose, significa que no ha recibido una dosis completa. Llame a su médico inmediatamente.

c. Presione ligeramente, no frote, en el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa y aplique un apósito adhesivo, si es necesario. En ocasiones, puede producirse una hemorragia.

- **No** reutilice la pluma precargada.
- **No** frote el lugar de la inyección.

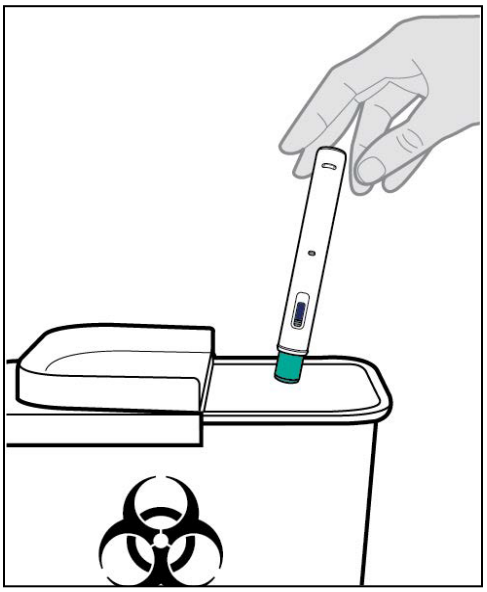


Figura M

12. Deseche la pluma precargada

a. Tire la pluma precargada usada en un recipiente especial para la eliminación de objetos cortopunzantes según lo indicado por el médico, enfermero o farmacéutico.

b. La toallita impregnada en alcohol y el embalaje pueden tirarse a la basura doméstica.

- Mantenga siempre la pluma precargada y el recipiente especial para desechos fuera de la vista y del alcance de los niños.

Prospecto: información para el paciente

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

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

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

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

1. Qué es Yuflyma y para qué se utiliza

Yuflyma contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre su sistema inmune (defensa).

Yuflyma está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoide
- Psoriasis en placas
- Hidrosadenitis supurativa
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveítis no infecciosa

El principio activo en Yuflyma, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que interviene en el sistema inmune (defensa) y que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias mencionadas arriba. Mediante el ataque al TNFα, Yuflyma disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis reumatoide de moderada a grave en adultos. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

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

Yuflyma puede reducir el daño de las articulaciones producido por la enfermedad inflamatoria y ayudar a que se muevan con más libertad.

El médico decidirá si Yuflyma debe utilizarse con metotrexato o en monoterapia.

Psoriasis 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 a las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso.

Yuflyma se utiliza para tratar la psoriasis crónica en placas de moderada a grave en adultos.

Hidrosadenitis supurativa

La hidrosadenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel crónica y, a menudo, dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 a 17 años.

Yuflyma puede reducir el número de nódulos y abscesos provocados por la enfermedad, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Yuflyma se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Yuflyma se utiliza para tratar

- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Uveítis no infecciosa

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Yuflyma se utiliza para tratar

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo y
- niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

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

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Yuflyma

No utilice Yuflyma:

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si tiene tuberculosis activa u otras infecciones graves (ver "Advertencias y precauciones). Es importante que informe a su médico si tiene síntomas de infección, por ejemplo, fiebre, heridas, sensación de cansancio, problemas dentales.

- Si tiene insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene una cardiopatía grave (ver “Advertencias y precauciones").

Advertencias y precauciones

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

Reacciones alérgicas

- Si tuviera una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Yuflyma 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 infección crónica o una infección localizada en alguna parte del cuerpo (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Yuflyma. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Podría contraer infecciones con más facilidad mientras recibe el tratamiento con Yuflyma. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e

incluyen:

- tuberculosis
- infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias
- infección grave en la sangre (sepsis)

En casos raros, estas infecciones podrían poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico puede indicarle que deje de usar Yuflyma durante algún tiempo.

- Informe a su médico si reside o viaja por regiones en las que las infecciones fúngicas (por ejemplo, histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis) son muy frecuentes.

- Informe a su médico si ha sufrido infecciones recurrentes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infecciones.

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Yuflyma. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Yuflyma. Es importante que en el caso de que tenga síntomas de infecciones como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.

Tuberculosis

- Es muy importante que avise a su médico si ha sufrido tuberculosis en alguna ocasión o si ha estado en contacto directo con alguien que haya padecido tuberculosis. Si tiene tuberculosis activa, no debe usar Yuflyma.
  - Dado que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Yuflyma, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Yuflyma. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en su **tarjeta de información para el paciente**.
  - Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento para prevenir la tuberculosis.
  - Si apareciesen síntomas de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Hepatitis B

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB.
  - Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. En las personas portadoras del VHB, Yuflyma puede causar que el virus vuelva a ser activo.
  - En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

Cirugía o intervención dental

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

Enfermedad desmielinizante

- Si 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 debe ser tratado o continuar en tratamiento con Yuflyma. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunaciones

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con Yuflyma.

    - Consulte con su médico antes de recibir cualquier vacuna.
    - Si es posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma.
    - Si ha recibido Yuflyma mientras estaba embarazada, su bebé puede estar en mayor riesgo de contraer una infección durante aproximadamente cinco meses después de la última dosis de Yuflyma que recibió durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca,

- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Yuflyma, el médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene alguna cardiopatía grave. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe recibir Yuflyma.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir suficientes células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o contribuyen a parar las hemorragias. Su médico puede decidir que suspenda el tratamiento. Si tiene fiebre persistente, ligeros hematomas, sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con Yuflyma u otros agentes que bloquean el TNF.

    - Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático) y leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea).
    - Si toma Yuflyma el riesgo de padecer linfoma, leucemia u otros tipos de cáncer puede aumentar. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con Yuflyma. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina.
    - Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Se han observado casos cáncer de piel no melanomatoso en pacientes que usan Yuflyma.
    - Informe a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.

- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Enfermedad autoinmunitaria

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

Niños y adolescentes

- Vacunación: si es posible, su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Yuflyma.

Uso de Yuflyma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, No debe tomar Yuflyma con medicamentos que contengan los siguientes principios activos debido a un incremento del riesgo de infecciones graves:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se puede tomar junto con:
- metotrexato
- ciertos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro)
- corticoides o medicamentos para el dolor, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Yuflyma.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Yuflyma debe usarse durante el embarazo, solo si es necesario.
- Según un estudio en el embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con Yuflyma durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Yuflyma.
- Yuflyma puede usarse durante la lactancia.
- Si recibe Yuflyma mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, antes de que el hijo reciba alguna vacuna. Para obtener más información sobre las vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones".

Conducción y uso de máquinas

Yuflyma puede tener un pequeño efecto sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar

máquinas. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de utilizar Yuflyma.

Yuflyma contiene sodio

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

3. Cómo usar Yuflyma

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

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas de Yuflyma para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Yuflyma si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg cada dos semanas	En la artritis reumatoide, continúa el tratamiento con metotrexato durante el uso de Yuflyma. Si el médico decide que el metotrexato es inapropiado, puede administrarse Yuflyma en monoterapia. Si presenta artritis reumatoide y no recibe metotrexato con su tratamiento con Yuflyma, el médico puede decidir administrarle 40 mg de Yuflyma cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	Si obtiene una respuesta inadecuada, el médico puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg en un día o un inyeccion de 80 mg al día durante dos días consecutivos), seguida de una	Se recomienda que utilice antiséptico a diario en las zonas afectadas.

	dosis de 80 mg (una inyección de 80 mg) dos semanas más tarde. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, según lo que le haya recetado el médico.	
Adolescentes de 12 a 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si obtiene una respuesta inadecuada, con Yuflyma de 40 mg cada dos semanas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Se recomienda que utilice un antiséptico a diario en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos a partir de los 6 años de edad con peso de 40 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg en un día o un inyeccion de 80 mg al día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (un inyeccion de 80 mg) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad que pesen menos de 40 kg	La dosis inicial es de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg dos semanas más tarde. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Su médico puede aumentarle la frecuencia de administración a 20 mg cada semana.

Colitis ulcerosa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia**	**Notas**

	se debe tomar?	
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg en un día o un inyeccion de 80 mg al día durante dos días consecutivos), seguidas de 80 mg (una inyección 80 mg) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	El médico puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Primera dosis de 80 mg (un inyeccion de 80 mg en un día), seguida de 40 mg (una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Debe continuar utilizando Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con un peso de 40 kg o superior	Primera dosis de 160 mg (dos inyeccion de 80 mg en un día o im inyeccion de 80 mg al día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg (un inyeccion de 80 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.	Debe continuar utilizando Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (un inyeccion de 80 mg), seguida de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la primera dosis.	Se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmunitario. Yuflyma también se puede administrar solo.
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con peso inferior a 30 kg	20 mg en semanas alternas	Su médico le puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Yuflyma en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad con un peso inferior a 30 kg	40 mg cada dos semanas	El médico le puede recetar una dosis inicial de 80 mg que se administrará una semana antes de empezar con la pauta habitual de 40 mg cada dos semanas. Yuflyma se recomienda para uso en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Yuflyma se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

En la sección 7 "Instrucciones de uso", se proporcionan las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Yuflyma.

Si usa más Yuflyma del que debe

Si accidentalmente se inyecta Yuflyma con más frecuencia que la pautada por su médico o farmacéutico, informe de ello a su médico o farmacéutico. Siempre lleve el embalaje exterior del medicamento consigo, incluso si está vacío.

Si olvidó usar Yuflyma

Si olvida administrarse una inyección, se debe inyectar la siguiente dosis de Yuflyma 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 Yuflyma

La decisión de dejar de usar Yuflyma se debe comentar con el médico. Los síntomas pueden volver si deja de usar Yuflyma.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos secundarios mencionados a continuación, que se han observado con Yuflyma.

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

- reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor)
- infecciones de las vías respiratorias (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía)
- cefalea
- dolor abdominal
- náuseas y vómitos
- erupción cutánea
- dolor musculoesquelético

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe)
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis),
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes)
- infecciones de oído
- infecciones orales (incluyendo infección dental y llagas)
- infecciones del sistema reproductor
- infección urinaria
- infecciones por hongos
- infecciones en las articulaciones
- tumores benignos
- cáncer de piel
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional)
- deshidratación
- cambios de humor (incluyendo depresión)
- ansiedad
- dificultad para dormir
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento
- migraña
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y en las piernas)
- alteraciones de la visión
- inflamación del ojo
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo
- vértigo (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- sensación pulso acelerado
- presión arterial alta
- rubor
- hematomas (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos)
- tos
- asma
- falta de aliento
- sangrado gastrointestinal
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor)
- reflujo ácido
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca)
- picor
- sarpullido con picor

- hematomas
- inflamación de la piel (como eczema)
- rotura de uñas de las manos y los pies
- aumento de la transpiración
- pérdida de cabello
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente
- espasmos musculares
- sangre en la orina
- problemas renales
- dolor torácico
- edema (hinchazón)
- fiebre
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o hematomas
- deterioro de la cicatrización

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 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 vírica)
- infecciones del ojo
- infecciones bacterianas
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso)
- cáncer
- cáncer que afecta al sistema linfático
- melanoma
- trastornos inmunitarios 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 del sistema nervioso)
- accidente cerebrovascular
- pérdida de audición, zumbidos
- sensación de pulso irregular como brincos
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos
- ataque de corazón
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación)
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón)
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural)
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda
- dificultad para tragar
- edema facial (hinchazón de la cara)
- inflamación de la vesícula biliar, cálculos en la vesícula biliar
- hígado graso
- sudores nocturnos
- cicatriz
- descomposición 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 choque
- 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 cardiaca
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón)
- perforación intestinal (orificio en el intestino)
- hepatitis
- reactivación del virus de la hepatitis B
- hepatitis autoinmunitaria (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunitario del cuerpo)
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel)
- síndrome de Stevens-Johnson (los primeros síntomas incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido)
- edema facial (hinchazón de la cara) asociado a reacciones alérgicas
- eritema multiforme (erupción cutánea inflamatoria)
- síndrome parecido al lupus
- angioedema (hinchazón localizada de la piel)
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal)
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco frecuente relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele aparecer como lesiones de color púrpura en la piel.
- insuficiencia hepática
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular)
- Aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido)

Algunos efectos adversos observados con Yuflyma pueden no tener síntomas y solo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

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

- bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos
- aumento de los lípidos en sangre
- aumento de las enzimas hepáticas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos

- bajo recuento sanguíneo de plaquetas
- aumento de ácido úrico de la sangre
- valores anormales de sodio en sangre
- bajo nivel de calcio en sangre
- bajo nivel de fosfato en sangre
- azúcar en sangre alto
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre
- presencia de autoanticuerpos en sangre
- bajo nivel de potasio en sangre

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática en sangre)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Yuflyma

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD".

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

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

Conservación alternativa:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa precargada con protector de aguja de Yuflyma a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 31 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera la jeringa para conservarla a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 31 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al médico cómo deshacerse 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 Yuflyma

El principio activo es adalimumab.
Los demás componentes son ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80 y agua para las inyecciones.

Aspecto de la jeringa precargada de Yuflyma con protector de aguja y contenido del envase

Yuflyma 80 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja se suministra como una solución estéril de 80 mg de adalimumab disuelto en 0,8 ml de solución.

La jeringa precargada de Yuflyma es una jeringa de vidrio que contiene una solución de adalimumab. Cada envase de la jeringa precargada contiene con 2 toallitas impregnadas en alcohol (1 de recambio).

La jeringa precargada de Yuflyma es una jeringa de vidrio con protector de aguja que contiene una solución de adalimumab. Cada envase de la jeringa precargada con protector de aguja contiene con 2 toallitas impregnadas en alcohol (1 de recambio).

Yuflyma puede estar disponible en forma de jeringa precargada o pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Nothern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

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

7. Instrucciones de uso

- Las siguientes instrucciones explican cómo administrarse una inyección subcutánea de Yuflyma utilizando la jeringa precargada. Primero, lea detenidamente las instrucciones y, luego, sígalas paso a paso.
- El médico, enfermero o farmacéutico le indicará la técnica para inyectarse usted mismo.
- **No** intente ponerse la inyección usted mismo hasta no estar seguro de que comprende cómo preparar y administrar la inyección.
- Después de que le formen correctamente, usted mismo u otra persona, como un familiar o amigo, pueden poner la inyección.
- Utilice solo cada jeringa precargada para una inyección.

Yuflyma Jeringa precargada

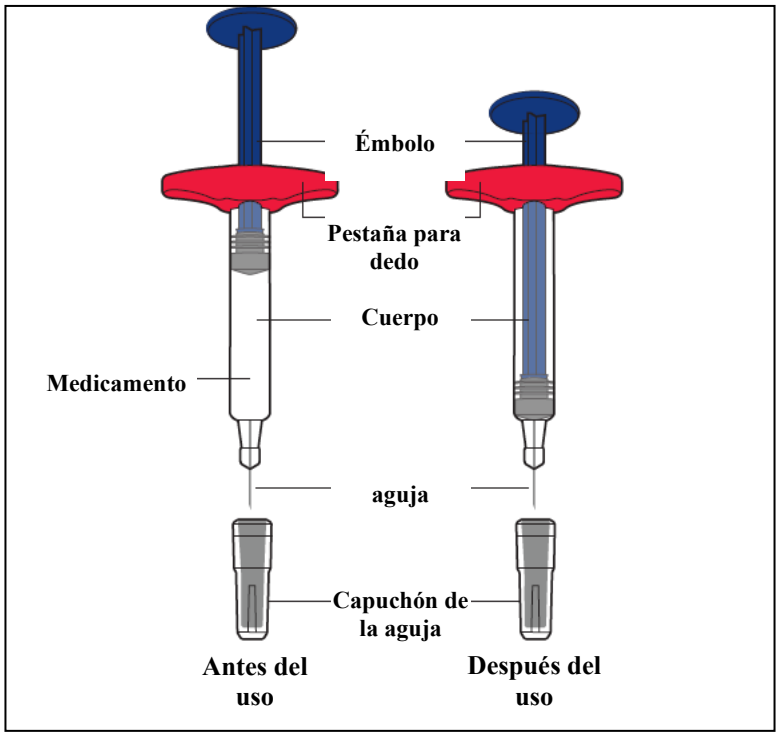


Figura A

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha expirado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

No retire el capuchón de la aguja hasta justo antes de la inyección. Mantener Yuflyma fuera de la vista y del alcance de los niños.

1. **Reúna los suministros para la inyección**

   a. Prepare una superficie limpia y lisa, como una mesa o mostrador, en un área bien iluminada.
   b. Retire 1 jeringa precargada de la caja de la nevera.
   - Sostenga el cuerpo de la jeringa precargada cuando la retire de la caja. **No** toque el émbolo.

   c. Asegúrese de que dispone de los siguientes suministros:
   - Jeringa precargada
   - Toallita impregnada en alcohol

   No incluido en la caja:
   - Bola de algodón o gasa
   - Venda adhesiva
   - Recipiente para objetos cortopunzantes

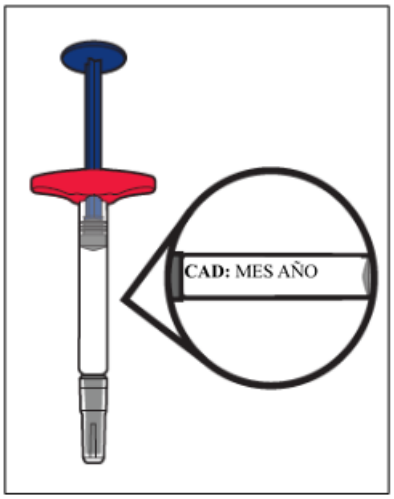


Figura B

2. Inspeccione la jeringa precargada

a. Asegúrese de que tiene el medicamento (Yuflyma) y la dosis correctos.

b. Observe la jeringa precargada y asegúrese de que no tenga grietas o esté dañada.

c. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada.

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha pasado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

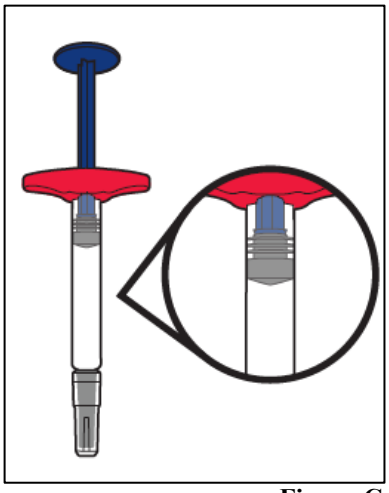


Figura C

3. Inspeccione el medicamento

a. Observe el medicamento y confirme que el líquido es transparente, de incoloro a marrón claro y no tiene partículas.

- No utilice la jeringa precargada si: el líquido ha cambiado de color (amarillo o marrón oscuro), está turbio o contiene partículas.

- Es posible que vea burbujas de aire en el líquido. Es normal.

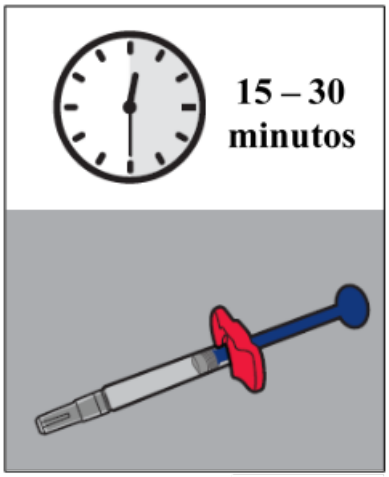


Figura D

4. Espere de 15 a 30 minutos

a. Deje la jeringa precargada a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos para permitir que se caliente.

- **No** caliente la jeringa precargada con fuentes de calor como agua caliente o en un horno de microondas.

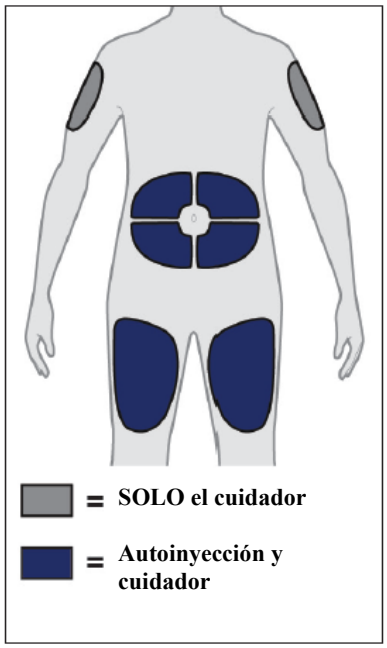


Figura E

5. Elija un lugar adecuado para la inyección

a. Se puede inyectar en:
- la parte delantera de los muslos.
- el abdomen, excepto los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo.
- la parte externa de la parte superior del brazo (SOLO si usted es cuidador).

- **No** inyecte en la piel que está a menos de 5 cm (2 pulg) de distancia del ombligo, o esté enrojecida, dura, irritada, con hematomas o cicatrices.
- Si tiene psoriasis, **no** inyecte directamente en ninguna zona levantada gruesa, enrojecida, con placas o lesiones en la piel.
- No se ponga la inyección a través de la ropa

b. Cambie el lugar de la inyección cada vez que ponga una inyección. Cada lugar de la inyección nuevo debe estar al menos a 3 cm (1,2 pulg) de distancia del lugar de la inyección anterior.

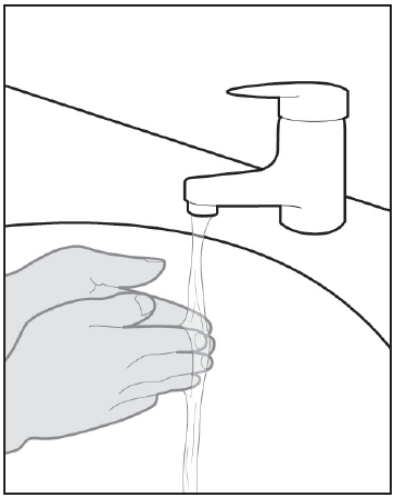


Figura F

6. Lávese las manos.

a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien.

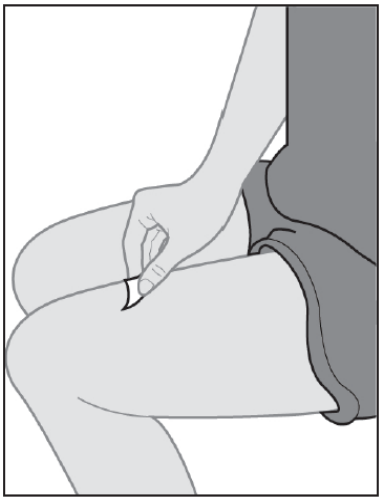


Figura G

7. Limpie el lugar de la inyección

a. Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimientos circulares.

b. Deje que se seque la piel antes de aplicar la inyección.

- **No** sople ni toque la inyección antes de aplicarla.

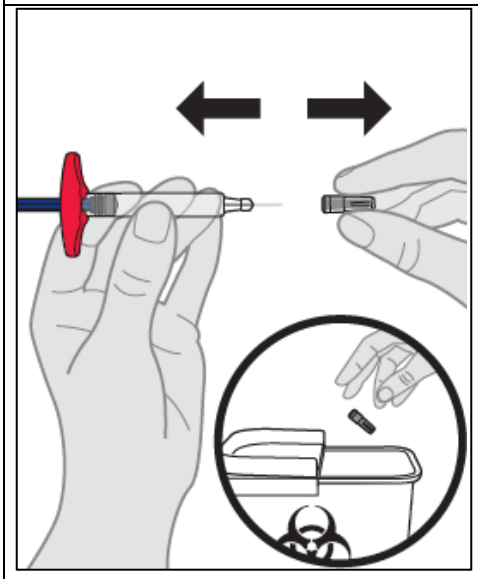


Figura H

8. Retire la tapa.

a. Retire el capuchón sosteniendo la jeringa precargada con una mano. Con cuidado, quite el capuchón en línea recta con la otra mano.

- **No** retire el capuchón hasta que esté preparado para inyectar.
- **No** toque la aguja con los dedos. Si lo hace, puede provocar una lesión por pinchazo de aguja.
- **No** vuelva a poner el capuchón a la jeringa precargada. Deseche el tapón de inmediato en el contenedor para objetos cortopunzantes.
- Es normal ver que salen algunas gotas de líquido de la aguja.

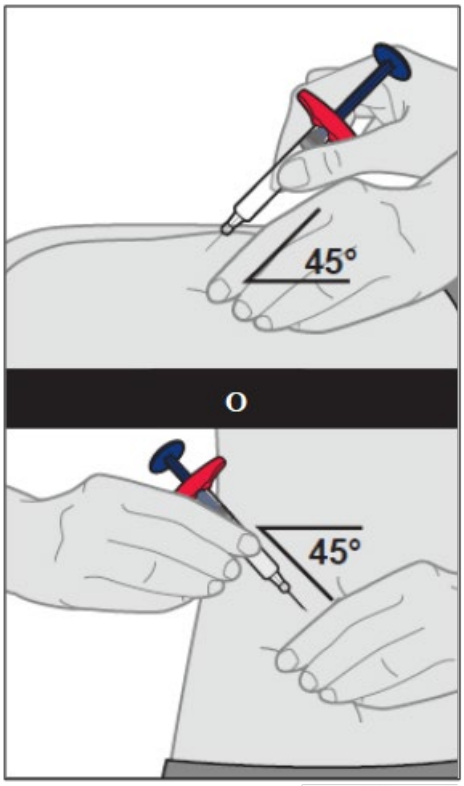


Figura I

9. Inserte la jeringa precargada en el lugar de la inyección

a. Pellízquese la piel en el lugar de la inyección con una mano.

b. Sujetando el cuerpo de la jeringa precargada, introduzca la aguja hasta el final en el pliegue de la piel en un ángulo de 45 grados con un movimiento corto y rápido.

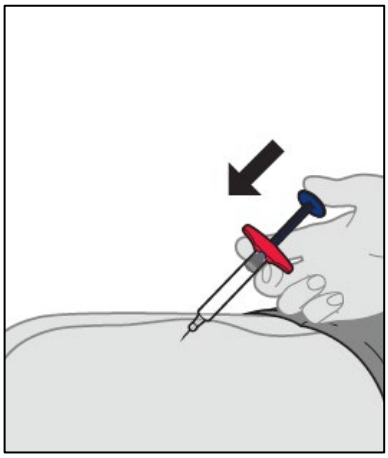


Figura J

10. Aplicar la inyección

a. Una vez introducida la aguja, suelte el pellizco.
b. Empuje lentamente el émbolo hasta llegar al final, hasta que se haya inyectado todo el líquido y la jeringa esté vacía.

- **No** cambiar la posición de la jeringa precargada después de haber comenzado la inyección.

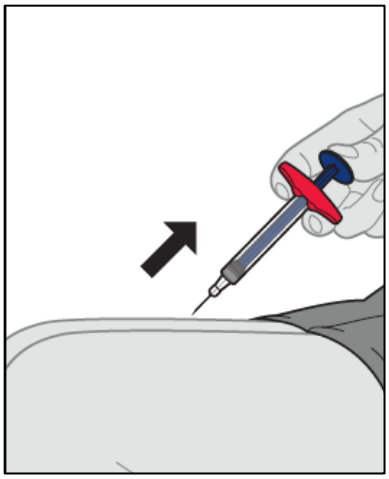


Figura K

11. Saque la jeringa precargada del lugar de la inyección y desinfecte el lugar de la inyección

a. Después vaciar la jeringa precargada, retírela de la piel en el mismo ángulo en el que la insertó.

b. Presione ligeramente, no frote, en el lugar de la inyección, con una bola de algodón o gasa y aplique un apósito adhesivo, si es necesario. En ocasiones, puede producirse una hemorragia.

- **No** reutilice la jeringa precargada.
- **No** toque la aguja ni vuelva a taparla.
- **No** frote el lugar de la inyección.

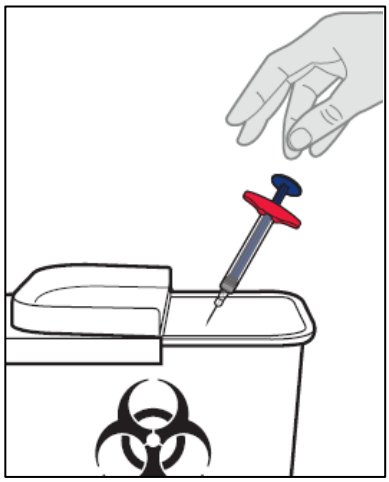


Figura L

12. Deseche el jeringa precargada

- **No** vuelva a tapar la jeringa precargada.
  - **a.** Deseche la jeringa precargada usada en un contenedor para objetos cortopunzantes especiales como se lo indique su médico, farmacéutico o enfermero.
  - **b.** La toallita impregnada en alcohol y el embalaje pueden tirarse a la basura doméstica.

- Mantenga siempre la jeringa precargada y el recipiente para eliminar objetos cortopunzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Jeringa precargada Yuflyma con protector de aguja

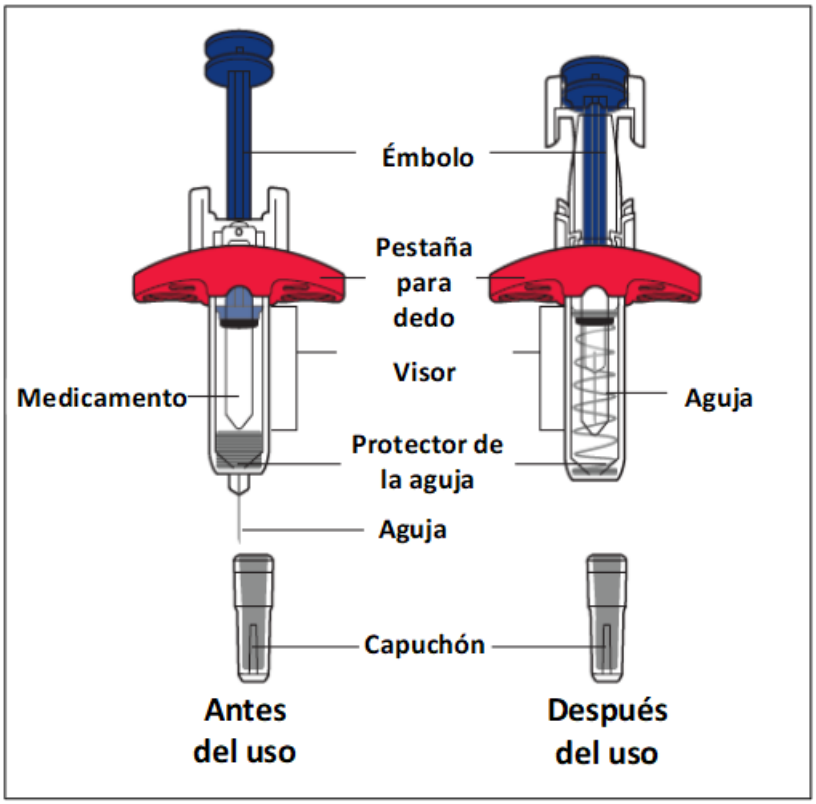


Figura A

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha expirado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

No retire el capuchón de la aguja hasta justo antes de la inyección. Mantener Yuflyma fuera de la vista y del alcance de los niños.

1. **Reúna los suministros para la inyección**

a. Prepare una superficie limpia y lisa, como una mesa o mostrador, en un área bien iluminada.
b. Retire 1 jeringa precargada de la caja de la nevera.

- Sostenga el cuerpo de la jeringa precargada cuando la retire de la caja. **No** toque el émbolo.

c. Asegúrese de que dispone de los siguientes suministros:
- Jeringa precargada
- Toallita impregnada en alcohol

No incluido en la caja:
- Bola de algodón o gasa
- Venda adhesiva
- Recipiente para objetos cortopunzantes

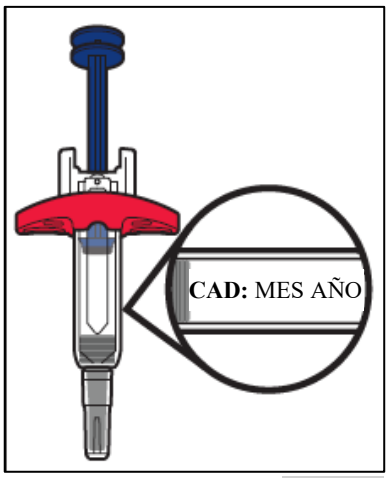


Figura B

2. Inspeccione la jeringa precargada

a. Asegúrese de que tiene el medicamento (Yuflyma) y la dosis correctos.

b. Observe la jeringa precargada y asegúrese de que no está agrietada o dañada.

c. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada.

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- ha pasado la fecha de caducidad.
- se ha caído sobre una superficie dura.

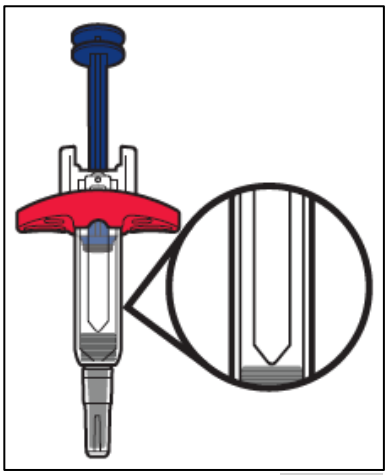


Figura C

3. Inspeccione el medicamento

a. Observe el medicamento y confirme que el líquido es transparente, de incoloro a marrón claro y no tiene partículas.

- **No** utilice la jeringa precargada si: el líquido ha cambiado de color (amarillo o marrón oscuro), está turbio o contiene partículas.
- Es posible que vea burbujas de aire en el líquido. Es normal.

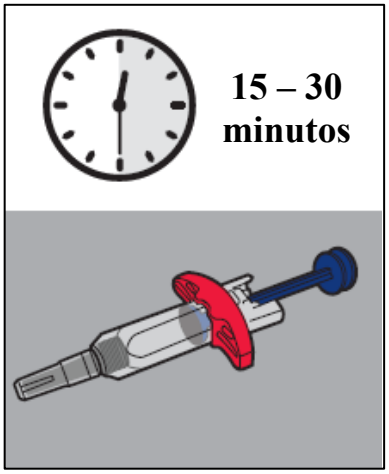


Figura D

4. Espere de 15 a 30 minutos

a. Deje la jeringa precargada a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos para que se caliente.

- **No** caliente la jeringa precargada con fuentes de calor como agua caliente o en un horno de microondas.

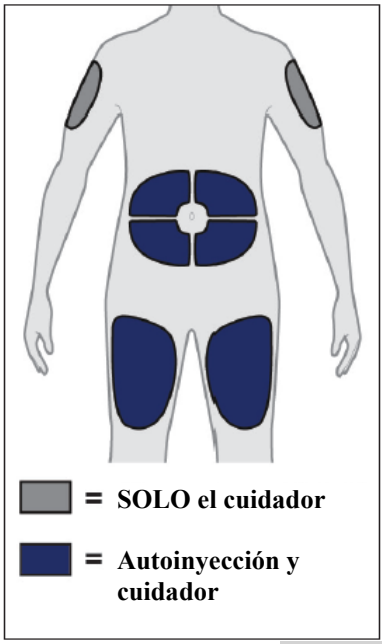


Figura E

5. Elija un lugar adecuado para la inyección

a. Se puede inyectar en:
- la parte delantera de los muslos.
- el abdomen, excepto en los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo.
- la parte externa de la parte superior del brazo (SOLO si usted es cuidador).

- **No** inyecte en la piel que está dentro de los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo, o está enrojecida, dura, irritada, dañada, amoratada o con cicatrices.
- Si tiene psoriasis, **no** inyecte directamente en ninguna zona levantada, gruesa, enrojecida, con placas o lesiones en la piel.
- No se ponga la inyección a través de la ropa

b. Cambie el lugar de la inyección cada vez que ponga una inyección. Cada lugar de inyección nuevo debe estar al menos a 3 cm (1,2 pulg) de distancia del lugar de la inyección anterior.

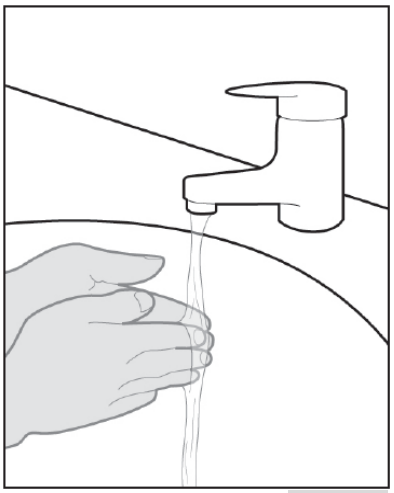


Figura F

6. Lávese las manos.

a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien.

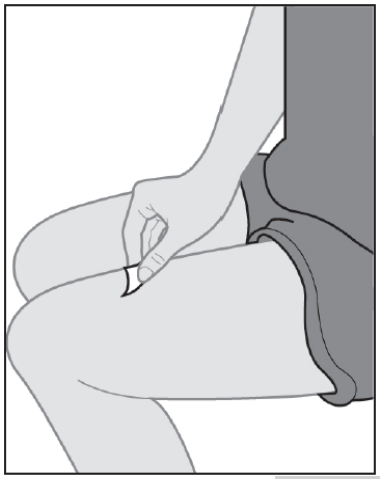


Figura G

7. Limpie el lugar de la inyección

a. Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimientos circulares.
b. Deje que se seque la piel antes de aplicar la inyección.

• **No** sople ni toque el lugar de la inyección otra vez antes de aplicarla.

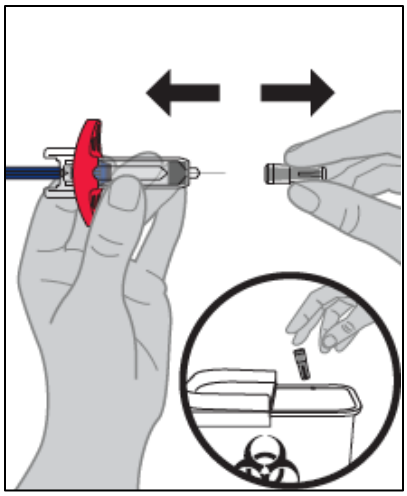


Figura H

8. Retire la tapa.

a. Retire el capuchón sosteniendo el cuerpo de la aguja precargada con una mano. Con cuidado, quite el capuchón en línea recta con la otra mano.

- **No** retire el capuchón hasta que esté preparado para inyectar.
- **No** toque la aguja con los dedos. Si lo hace, puede provocar una lesión por pinchazo de aguja.
- **No** vuelva a poner el capuchón a la jeringa precargada. Deseche el tapón de inmediato en el contenedor para objetos cortopunzantes.
- Es normal ver que salen algunas gotas de líquido de la aguja.

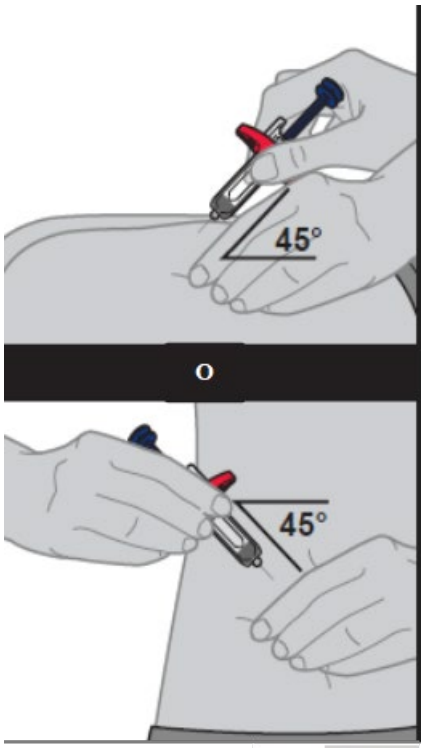


Figura I

9. Introduzca a jeringa precargada en el lugar de la inyección

a. Pellízquese la piel en el lugar de la inyección con una mano.

b. Sujetando la jeringa precargada por su cuerpo, inserte la aguja por completo en el pliegue de la piel en un ángulo de 45 grados con movimiento corto y rápido.

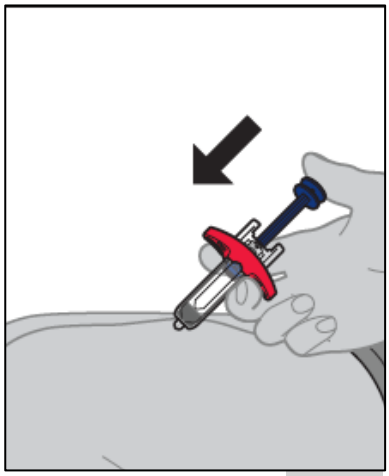


Figura J

10. Ponga la inyección

a. Una vez introducida la aguja, suelte la piel pellizcada.
b. Empuje lentamente el émbolo hasta el final hasta que se inyecte todo el líquido y la jeringa esté vacía.

• **No** cambie la posición de la jeringa precargada después de haber comenzado la inyección.

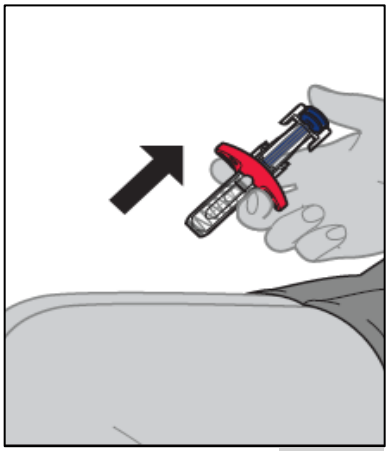


Figura K

11. Retire la jeringa precargada del lugar de la inyección y desinfecte el lugar inyección

a. Después de que la jeringa precargada esté vacía, levante lentamente el pulgar del émbolo hasta que la aguja está completamente cubierta por el protector de la aguja.

b. Presione ligeramente, no frote, el lugar de la inyección, con una bola de algodón o gasa y aplique un apósito adhesivo, si es necesario. Puede haber algo de hemorragia.

- **No reutilice la jeringa precargada.**
- **No frote el lugar de la inyección.**

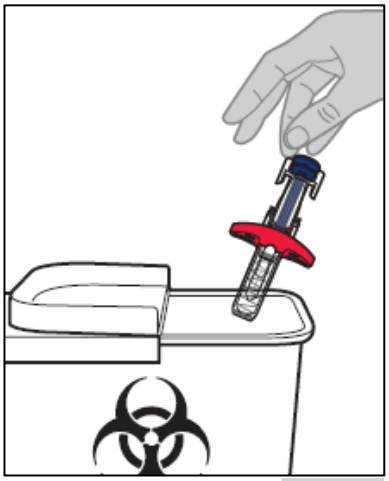


Figura L

12. Deseche el jeringa precargada

a. Deseche la jeringa precargada usada en un contenedor para objetos cortopunzantes especiales según lo indicado por su médico, enfermero o farmacéutico.

b. la toallita impregnada en alcohol y el embalaje se pueden poner en la basura doméstica.

- Mantenga siempre la jeringa precargada y el un contenedor para objetos cortopunzantes especiales fuera de la vista y del alcance de los niños

Prospecto: información para el paciente

Yuflyma 80 mg solución inyectable en pluma precargada
adalimumab

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

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

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

1. Qué es Yuflyma y para qué se utiliza

Yuflyma contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre su sistema inmune (defensa).

Yuflyma está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoide
- Psoriasis en placas
- Hidrosadenitis supurativa
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveítis no infecciosa

El principio activo en Yuflyma, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que interviene en el sistema inmune (defensa) y que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias mencionadas arriba. Mediante el ataque al TNFα, Yuflyma disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Yuflyma se utiliza para tratar la artritis reumatoide de moderada a grave en adultos. Puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad como metotrexato. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

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

Yuflyma puede reducir el daño de las articulaciones producido por la enfermedad inflamatoria y ayudar a que se muevan con más libertad.

El médico decidirá si Yuflyma debe utilizarse con metotrexato o en monoterapia.

Psoriasis 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 a las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso.

Yuflyma se utiliza para tratar la psoriasis crónica en placas de moderada a grave en adultos.

Hidrosadenitis supurativa

La hidrosadenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel crónica y, a menudo, dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Yuflyma se utiliza para tratar
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adultos y
- la hidrosadenitis supurativa de moderada a grave en adolescentes desde 12 a 17 años.

Yuflyma puede reducir el número de nódulos y abscesos provocados por la enfermedad, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Yuflyma se utiliza para tratar
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y
- la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso.

Yuflyma se utiliza para tratar

- la colitis ulcerosa de moderada a grave en adultos y
- la colitis ulcerosa de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

Uveítis no infecciosa

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. Yuflyma se utiliza para tratar
- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo y
- niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

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

Puede haber recibido primero otros medicamentos. Si la respuesta a estos medicamentos no es suficiente, se le administrará Yuflyma.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Yuflyma

No utilice Yuflyma:

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si tiene tuberculosis activa u otras infecciones graves (ver "Advertencias y precauciones”). Es importante que informe a su médico si tiene síntomas de infección, por ejemplo, fiebre, heridas, sensación de cansancio, problemas dentales.

- Si tiene insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene una cardiopatía grave (ver “Advertencias y precauciones").

Advertencias y precauciones

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

Reacciones alérgicas

- Si tuviera una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Yuflyma 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 infección crónica o una infección localizada en alguna parte del cuerpo (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Yuflyma. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Podría contraer infecciones con más facilidad mientras recibe el tratamiento con Yuflyma. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e

incluyen:
- tuberculosis
- infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias
- infección grave en la sangre (sepsis)

En casos raros, estas infecciones podrían poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico puede indicarle que deje de usar Yuflyma durante algún tiempo.

- Informe a su médico si reside o viaja por regiones en las que las infecciones fúngicas (por ejemplo, histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis) son muy frecuentes.

- Informe a su médico si ha sufrido infecciones recurrentes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infecciones.

- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Yuflyma. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Yuflyma. Es importante que en el caso de que tenga síntomas de infecciones como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.

Tuberculosis

- Es muy importante que avise a su médico si ha sufrido tuberculosis en alguna ocasión o si ha estado en contacto directo con alguien que haya padecido tuberculosis. Si tiene tuberculosis activa, no debe usar Yuflyma.
  - Dado que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Yuflyma, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Yuflyma. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en su **tarjeta de información para el paciente**.
  - Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento para prevenir la tuberculosis.
  - Si apareciesen síntomas de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Hepatitis B

- Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB.
  - Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. En las personas portadoras del VHB, Yuflyma puede causar que el virus vuelva a ser activo.
  - En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

Cirugía o intervención dental

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

Enfermedad desmielinizante

- Si 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 debe ser tratado o continuar en tratamiento con Yuflyma. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunaciones

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con Yuflyma.

    - Consulte con su médico antes de recibir cualquier vacuna.
    - Si es posible, se recomienda que los niños reciban las vacunas previstas para su edad antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma.
    - Si ha recibido Yuflyma mientras estaba embarazada, su bebé puede estar en mayor riesgo de contraer una infección durante aproximadamente cinco meses después de la última dosis de Yuflyma que recibió durante el embarazo. Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca,

- Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Yuflyma, el médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. Es importante que informe a su médico si ha tenido o tiene alguna cardiopatía grave. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe recibir Yuflyma.

Fiebre, hematomas, sangrado o aspecto pálido

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir suficientes células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones o contribuyen a parar las hemorragias. Su médico puede decidir que suspenda el tratamiento. Si tiene fiebre persistente, ligeros hematomas, sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con Yuflyma u otros agentes que bloquean el TNF.

    - Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático) y leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea).
    - Si toma Yuflyma el riesgo de padecer linfoma, leucemia u otros tipos de cáncer puede aumentar. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con Yuflyma. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina.
    - Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Se han observado casos cáncer de piel no melanomatoso en pacientes que usan Yuflyma.
    - Informe a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.

- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Enfermedad autoinmunitaria

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

Niños y adolescentes

- Vacunación: si es posible, su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Yuflyma.

Uso de Yuflyma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, No debe tomar Yuflyma con medicamentos que contengan los siguientes principios activos debido a un incremento del riesgo de infecciones graves:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma puede tomarse junto con:
- metotrexato
- ciertos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro)
- corticoides o medicamentos para el dolor, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Yuflyma.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre el uso de este medicamento.
- Yuflyma debe usarse durante el embarazo, solo si es necesario.
- Según un estudio en el embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con Yuflyma durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Yuflyma.
- Yuflyma puede usarse durante la lactancia.
- Si recibe Yuflyma mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Yuflyma durante el embarazo, antes de que el hijo reciba alguna vacuna. Para obtener más información sobre las vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones".

Conducción y uso de máquinas

Yuflyma puede tener un pequeño efecto sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar

máquinas. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de utilizar Yuflyma.

Yuflyma contiene sodio

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

3. Cómo usar Yuflyma

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

En la siguiente tabla se indican las dosis recomendadas de Yuflyma para cada uno de sus usos aprobados. Su médico le puede prescribir otra dosis de Yuflyma si necesita una dosis diferente.

Artritis reumatoide		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg cada dos semanas	En la artritis reumatoide, continúa el tratamiento con metotrexato durante el uso de Yuflyma. Si el médico decide que el metotrexato es inapropiado, puede administrarse Yuflyma en monoterapia. Si presenta artritis reumatoide y no recibe metotrexato con su tratamiento con Yuflyma, el médico puede decidir administrarle 40 mg de Yuflyma cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Psoriasis en placas		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la primera dosis.	Si obtiene una respuesta inadecuada, el médico puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg en un día o un inyeccion de 80 mg al día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (un inyeccion de 80 mg) dos	Se recomienda que utilice antiséptico a diario en las zonas afectadas.

	semanas más tarde. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, según lo que le haya recetado el médico.	
Adolescentes de 12 a 17 años de edad con un peso de 30 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg (una inyección de 80 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después.	Si obtiene una respuesta inadecuada, con Yuflyma de 40 mg cada dos semanas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Se recomienda que utilice un antiséptico a diario en las zonas afectadas.

Enfermedad de Crohn		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos a partir de los 6 años de edad con peso de 40 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg en un día o un inyeccion de 80 mg al día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (una inyección de 80 mg) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad que pesen menos de 40 kg	La dosis inicial es de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una primera dosis de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg dos semanas más tarde. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.	Su médico puede aumentarle la frecuencia de administración a 20 mg cada semana.

Colitis ulcerosa

Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
Adultos	La dosis inicial es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyeccion de 80 mg al día durante dos días consecutivos), seguidas de 80 mg (una inyección 80 mg) dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con un peso inferior a 40 kg	Primera dosis de 80 mg (una inyeccion de 80 mg en un día), seguida de 40 mg (una inyección de 40 mg) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.	Debe continuar utilizando Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con un peso de 40 kg o superior	Primera dosis de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyeccion de 80 mg al día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg (una inyeccion de 80 mg en un día) dos semanas después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 80 mg en semanas alternas.	Debe continuar utilizando Yuflyma a la dosis habitual, incluso después de cumplir los 18 años.

Uveítis no infecciosa		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Adultos	La dosis inicial es de 80 mg (una inyección de 80 mg), seguida de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la primera dosis.	Los corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmunitario pueden seguir tomándose mientras se utiliza Yuflyma. Yuflyma también se puede administrar solo.
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con peso inferior a 30 kg	20 mg en semanas alternas	Su médico le puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Yuflyma en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad con un peso inferior a 30 kg	40 mg cada dos semanas	El médico le puede recetar una dosis inicial de 80 mg que se administrará una semana antes de empezar con la pauta habitual de

		40 mg cada dos semanas Yuflyma se recomienda para uso en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Yuflyma se administra por inyección bajo la piel (por inyección subcutánea).

En la sección 7 "Instrucciones de uso", se proporcionan las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Yuflyma.

Si usa más Yuflyma del que debe

Si accidentalmente se inyecta Yuflyma con más frecuencia que la pautada por su médico o farmacéutico, informe de ello a su médico o farmacéutico. Siempre lleve el embalaje exterior del medicamento consigo, incluso si está vacío.

Si olvidó usar Yuflyma

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

La decisión de dejar de usar Yuflyma se debe comentar con el médico. Los síntomas pueden volver si deja de usar Yuflyma.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

- signos de infección, como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar
- sensación de debilidad o cansancio
- tos
- hormigueo
- entumecimiento

- visión doble
- debilidad en brazos o piernas
- una protuberancia o una herida abierta que no se cura
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos secundarios mencionados a continuación, que se han observado con Yuflyma.

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

- reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor)
- infecciones de las vías respiratorias (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía)
- cefalea
- dolor abdominal
- náuseas y vómitos
- erupción cutánea
- dolor musculoesquelético

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe)
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis),
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes)
- infecciones de oído
- infecciones orales (incluyendo infección dental y llagas)
- infecciones del sistema reproductor
- infección urinaria
- infecciones por hongos
- infecciones en las articulaciones
- tumores benignos
- cáncer de piel
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional)
- deshidratación
- cambios de humor (incluyendo depresión)
- ansiedad
- dificultad para dormir
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento
- migraña
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y en las piernas)
- alteraciones de la visión
- inflamación del ojo
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo
- vértigo (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- sensación pulso acelerado
- presión arterial alta
- rubor
- hematoma (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos)
- tos
- asma
- falta de aliento
- sangrado gastrointestinal

- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor)
- reflujo ácido
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca)
- picor
- sarpullido con picor
- hematomas
- inflamación de la piel (como eczema)
- rotura de uñas de las manos y los pies
- aumento de la transpiración
- pérdida de cabello
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente
- espasmos musculares
- sangre en la orina
- problemas renales
- dolor torácico
- edema (hinchazón)
- fiebre
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o hematomas
- Deterioro de la cicatrización

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 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 vírica)
- infecciones del ojo
- infecciones bacterianas
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso)
- cáncer
- cáncer que afecta al sistema linfático
- melanoma**
- trastornos inmunitarios 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 del sistema nervioso)
- accidente cerebrovascular
- pérdida de audición, zumbidos
- sensación de pulso irregular como brincos
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos
- ataque de corazón
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación)
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón)
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural)
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda
- dificultad para tragar
- edema facial (hinchazón de la cara)
- inflamación de la vesícula biliar, cálculos en la vesícula biliar
- hígado graso

- sudores nocturnos
- cicatriz
- descomposición 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 choque
- 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 cardiaca
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón)
- perforación intestinal (orificio en el intestino)
- hepatitis
- reactivación del virus de la hepatitis B
- hepatitis autoinmunitaria (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunitario del cuerpo)
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel)
- síndrome de Stevens-Johnson (los primeros síntomas incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido)
- edema facial (hinchazón de la cara) asociado a reacciones alérgicas
- eritema multiforme (erupción cutánea inflamatoria)
- síndrome parecido al lupus
- angioedema (hinchazón localizada de la piel)
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal)
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco frecuente relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele aparecer como lesiones de color púrpura en la piel.
- Insuficiencia hepática
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular)
- Aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido)

Algunos efectos adversos observados con Yuflyma pueden no tener síntomas y solo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

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

- bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos
- aumento de los lípidos en sangre

- aumento de las enzimas hepáticas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas
- aumento de ácido úrico de la sangre
- valores anormales de sodio en sangre
- bajo nivel de calcio en sangre
- bajo nivel de fosfato en sangre
- azúcar en sangre alto
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre
- presencia de autoanticuerpos en sangre
- bajo nivel de potasio en sangre

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática en sangre)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Yuflyma

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD".

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

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

Conservación alternativa:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una pluma precargada individual de Yuflyma con protector de aguja a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 31 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera la pluma para conservarla a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 31 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al médico cómo deshacerse 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 Yuflyma

El principio activo es adalimumab.
Los demás componentes son ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80 y agua para las inyecciones.

Aspecto de la pluma precargada de Yuflyma y contenido del envase

Yuflyma 80 mg solución inyectable en pluma precargada se suministra como una solución estéril de 80 mg de adalimumab disuelta en 0,8 ml de solución.

La pluma precargada de Yuflyma es un sistema de inyección basado en una aguja de un solo uso desechable con funciones automatizadas. Hay un visor en cada lado de la pluma a través de la que puede ver la solución de Yuflyma del interior de la pluma.

La pluma precargada de Yuflyma está disponible en envases que contienen :
- 1 pluma precargada (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 3 plumas precargadas (0,8 ml de solución estéril) con 4 toallitas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Yuflyma puede estar disponible en forma de jeringa precargada o pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,

Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Fuglevangsvej 11, 1962
Frederiksberg C, Denmark
Contact_dk@celltrionhc.com
Tlf: +45 35352989

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Fjordalléen 16, 0250 Oslo, Norway
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Nothern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 226 4026

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

7. Instrucciones de uso

- Las siguientes instrucciones explican cómo administrarse una inyección subcutánea de Yuflyma utilizando la pluma precargada. Primero, lea detenidamente las instrucciones y, luego, sígalas paso a paso.
- El médico, enfermero o farmacéutico le indicará la técnica para inyectarse usted mismo.
- **No** intente ponerse la inyección usted mismo hasta no estar seguro de que comprende cómo preparar y administrar la inyección.
- Después de que le formen correctamente, usted mismo u otra persona, como un familiar o amigo, pueden poner la inyección.
- Utilice cada pluma precargada solo para una inyección.

Pluma precargada de Yuflyma

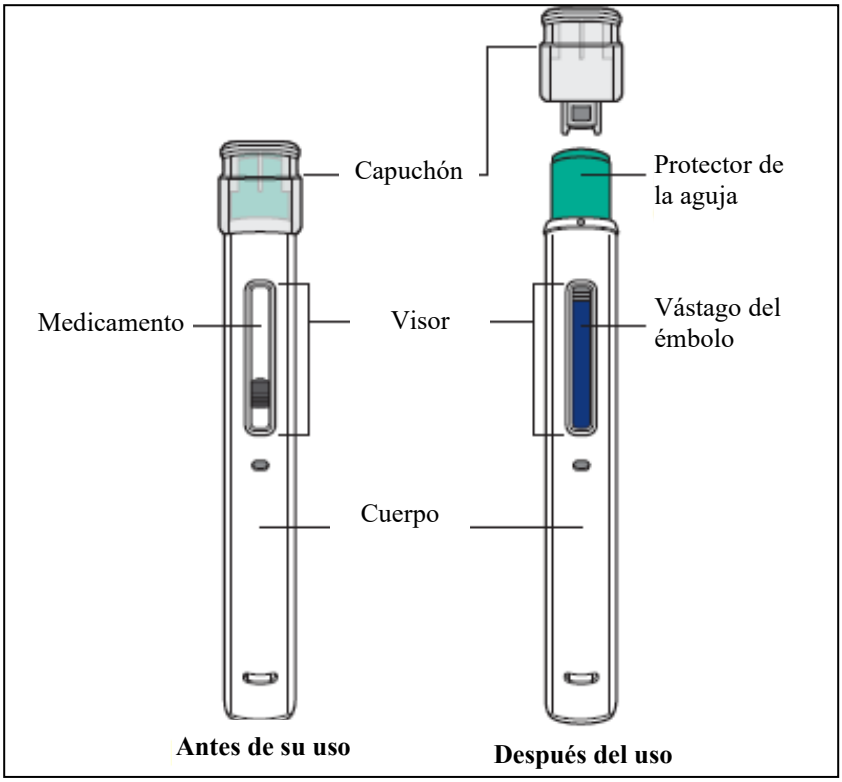


Figura A

No utilice la pluma precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha expirado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

No retire el capuchón hasta que esté listo para la inyección. Mantener Yuflyma fuera del alcance de los niños.

1. Reúna los suministros para la inyección

a. Prepare una superficie limpia y lisa, como una mesa o mostrador, en un área bien iluminada.
b. Retire 1 pluma precargada de la caja de la nevera.
c. Asegúrese de que dispone de los siguientes suministros:
Pluma precargada
1 toallita con alcohol

No incluido en la caja:
- Bola de algodón o gasa
- Venda adhesiva
- Recipiente para objetos cortopunzantes

Figura B

2. Inspeccione la pluma precargada

a. Asegúrese de que tiene el medicamento (Yuflyma) y la dosis correctos.
b. Observe la pluma precargada y asegúrese de que no está agrietada o dañada.
c. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma.

No utilice la pluma precargada si:
- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha pasado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

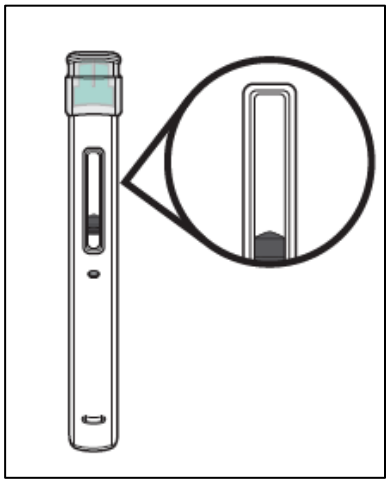


Figura C

3. Inspeccione el medicamento.

a. Mire a través del visor y asegúrese de que el líquido es transparente, de incoloro a marrón claro y no tiene partículas.

- No utilice la pluma precargada si: el líquido ha cambiado de color (amarillo o marrón oscuro), está turbio o contiene partículas.
- Es posible que vea burbujas de aire en el líquido. Es normal.

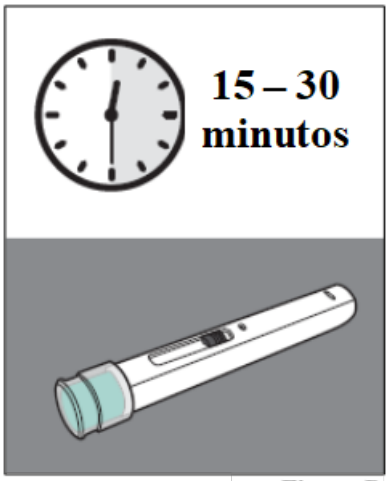


Figura D

4. Espere de 15 a 30 minutos

a. Deje la pluma precargada a temperatura ambiente de 15 a y 30 minutos para que se caliente.

- **No** caliente la pluma precargada con fuentes de calor como agua caliente o un horno de microondas.

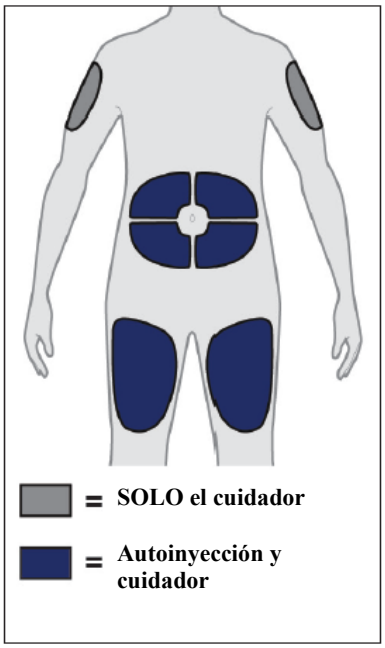


Figura E

5. Elija un lugar adecuado para la inyección

a. Se puede inyectar en:
- la parte delantera de los muslos.
- el abdomen, excepto los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo.
- la parte externa de la parte superior del brazo (SOLO si usted es cuidador).

- **No** inyecte en la piel que esté a menos de 5 cm (2 pulg) de distancia del ombligo, o esté enrojecida, dura, irritada, con hematomas o
- Si tiene psoriasis, no inyecte directamente en ninguna zona levantada, gruesa, enrojecida o con placas o lesiones en la piel.
- No se ponga la inyección a través de la ropa

b. Cambie el lugar de la inyección cada vez que ponga una inyección. Cada lugar de inyección nuevo debe estar al menos a 3 cm (1,2 pulg) de distancia del lugar de inyección anterior.

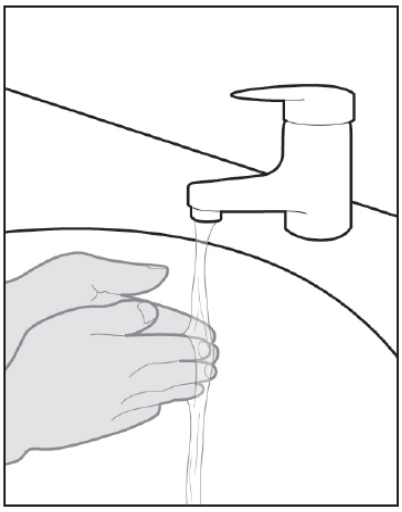


Figura F

6. Lávese las manos.

a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien.

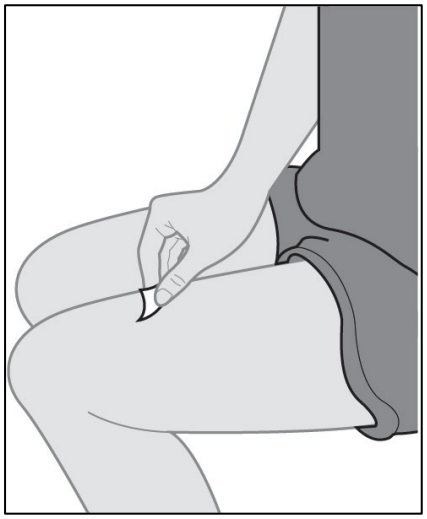


Figura G

7. Limpie el lugar de la inyección

a. Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimientos circulares.
b. Deje que se seque la piel antes de aplicar la inyección.

• **No** sople ni toque el lugar de la inyección otra vez antes de aplicarla.

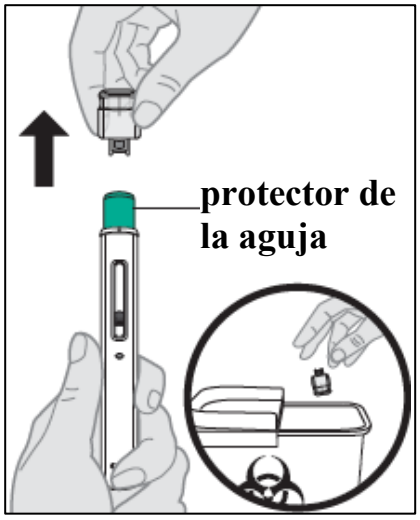


Figura H

8. Retire la tapa.

a. Sostenga la pluma precargada por el cuerpo del inyector con el puesto con una mano. Quite directamente el capuchón con la otra mano.

- **No** retire el capuchón hasta que esté listo para la inyección.
- **No** toque la aguja ni el protector de la aguja. Si lo hace, puede provocar una lesión por pinchazo de la aguja.
- **No** vuelva a tapar la pluma precargada. Deseche el capuchón inmediatamente en el contenedor para objetos cortopunzantes.
- Es normal ver que salen algunas gotas de líquido de la aguja.

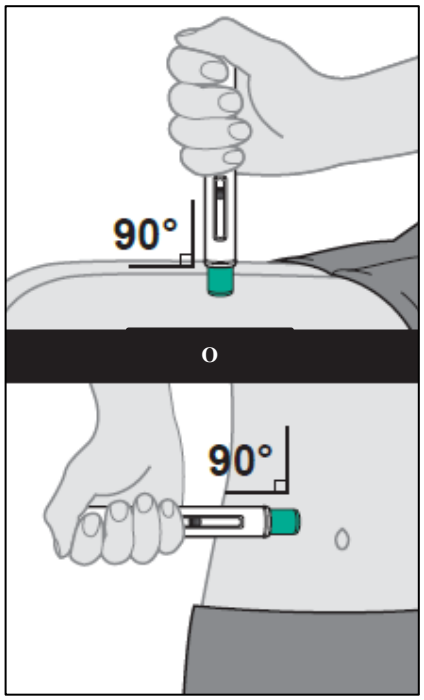


Figura I

9. Coloque la pluma precargada en el lugar de la inyección.

a. Sostenga la pluma precargada para que pueda ver el visor.
b. Sin pellizcar ni estirar la piel, coloque la pluma precargada en el lugar de la inyección en un ángulo de 90 grados.

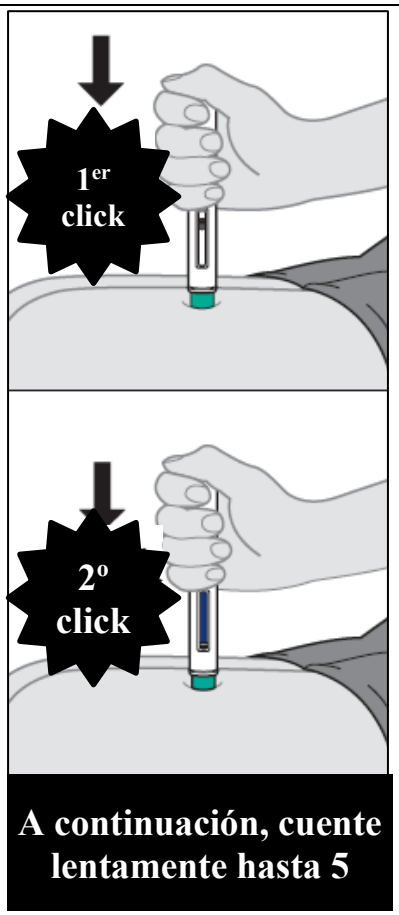


Figura J

10. Aplicar la inyección

a. Pulse la pluma precargada **firmemente** contra la piel. Cuando comience la inyección escuchará el primer clic fuerte y el vástago azul del émbolo comenzará a llenar el Visor.

b. Sostenga la pluma precargada firmemente contra la piel y escuche el segundo clic fuerte.

c. Después de escuchar el segundo clic fuerte, continúe manteniendo la pluma precargada firmemente contra la piel y cuente lentamente hasta 5 para asegurarse de que inyecta la dosis completa.

- **No** cambie la posición de la pluma precargada después de haber comenzado la inyección.

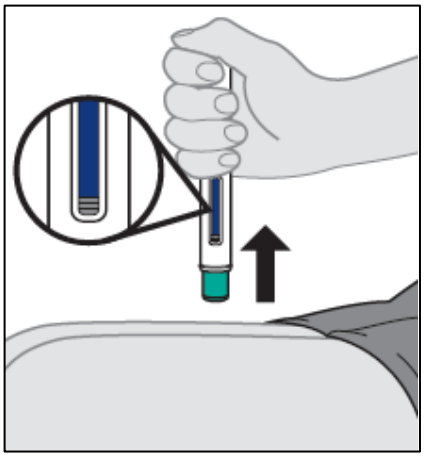


Figura K

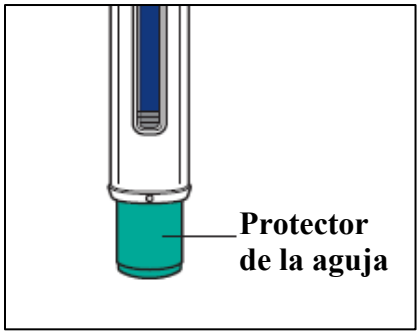


Figura L

11. Retire la pluma precargada desde el lugar de la inyección y desinfecte el lugar de la inyección

a. Observe la pluma precargada y asegúrese de que el vástago del émbolo azul con la parte superior gris está llenando el visor completamente.
b. Retire la pluma precargada de la piel.

• Después de retirar la pluma precargada del lugar de la inyección, la aguja se cubrirá automáticamente. **No** vuelva a poner el capuchón a la pluma.

• Si el visor no se ha vuelto completamente azul o si el medicamento sigue inyectándose, significa que no ha recibido una dosis completa. Llame a su médico inmediatamente.

c. Presione ligeramente, no frote, en el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa y aplique un apósito adhesivo, si es necesario. En ocasiones, puede producirse una hemorragia.

• **No** reutilice la pluma precargada.

• **No** frote el lugar de la inyección.

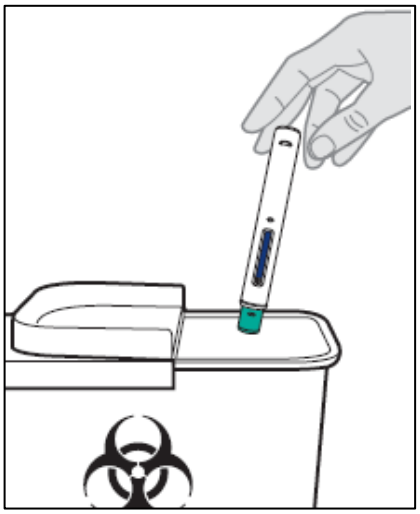


Figure M

12. Deseche la pluma precargada

a. Tire la pluma precargada usada en un recipiente especial para la eliminación de objetos cortopunzantes según lo indicado por el médico, enfermero o farmacéutico.

b. La toallita impregnada en alcohol y el embalaje pueden tirarse a la basura doméstica.

• Mantenga siempre la pluma precargada y el recipiente especial para desechos fuera de la vista y del alcance de los niños.

Prospecto: información para el paciente

Yuflyma 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
adalimumab

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de 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 Yuflyma. 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 Yuflyma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiecer a usar Yuflyma
3. Cómo usar Yuflyma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yuflyma
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Yuflyma y para qué se utiliza

Yuflyma contiene el principio activo adalimumab.

Yuflyma está indicado para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:
- Artritis idiopática juvenil poliarticular
- Artritis asociada a la entesitis
- Psoriasis pediátrica en placas
- Enfermedad de Crohn pediátrica
- Uveítis pediátrica

El principio activo en Yuflyma, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica.

La diana de adalimumab es una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNFα), que interviene en el sistema inmune (defensa) y que se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias mencionadas arriba. Mediante el ataque al TNFα, Yuflyma 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.

Yuflyma 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 Yuflyma para tratar su artritis idiopática juvenil.

El médico decidirá si Yuflyma se debe utilizar con metotrexato o en monoterapia.

Artritis asociada a entesitis

La artritis asociada a entesitis es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones y los lugares de fijación de los tendones en el hueso.

Yuflyma 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 Yuflyma 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 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.

Yuflyma se utiliza para tratar la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para tratamiento tópico y fototerapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Yuflyma se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn de moderada a grave en niños y adolescentes desde los 6 hasta los 17 años.

Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Yuflyma 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. Yuflyma se utiliza para tratar niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

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

Su hijo puede haber recibido primero otros fármacos. Si estos medicamentos no responden suficientemente bien, su hijo recibirá Yuflyma para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a usar Yuflyma

No utilice Yuflyma:

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

Advertencias y precauciones

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

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 Yuflyma 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 Yuflyma. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

- Con el tratamiento con Yuflyma su hijo podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen:
  - tuberculosis
  - infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias
  - infección grave en la sangre (sepsis)

  En casos raros, estas infecciones podrían poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que su hijo tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Yuflyma.

- Informe a su médico si su hijo vive o viaja a regiones donde las infecciones fúngicas (por ejemplo, histoplasmosis, coccidiomicosis 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 Yuflyma. 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

- Dado que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Yuflyma, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Yuflyma. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su

historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina). La realización y resultados de estas pruebas debe anotarse en su **tarjeta de información para el paciente**.

- Es muy importante que avise a su médico si ha sufrido tuberculosis en alguna ocasión o si ha estado en contacto directo con alguien que haya padecido tuberculosis. Si tiene tuberculosis activa, no debe usar Yuflyma.
- Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento para prevenir la tuberculosis.
- Si apareciesen síntomas de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, falta de energía, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

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.
  - Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. En las personas portadoras del VHB, Yuflyma puede causar que el virus vuelva a ser activo.
  - 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 Yuflyma. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Yuflyma.

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 el/ella debe ser tratado o continuar en tratamiento con Yuflyma. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunaciones

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con Yuflyma.

  - Consulte con su 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 Yuflyma.
  - Si su hija recibió Yuflyma 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 de Yuflyma durante su embarazo. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Yuflyma de su hija durante el embarazo para que ellos puedan decidir si su bebé debe recibir alguna vacuna.

Insuficiencia cardíaca,

- Si su hijo tiene insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Yuflyma, puede ser monitorizado estrechamente por su médico. Es importante que le diga a su médico si su hijo ha tenido o tiene problemas cardíacos graves. Si su hijo desarrolla síntomas nuevos o empeoran sus

síntomas (dificultad al respirar, o hinchazón de sus pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe seguir tomando Yuflyma.

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 Yuflyma u otros agentes que bloquean el TNF.

    - Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático) y leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea).
    - Si su hijo está en tratamiento con Yuflyma el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma poco frecuente y grave en pacientes en tratamiento con Yuflyma. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina.
    - Informe a su médico si su hijo está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Se han observado casos cáncer de piel no melanomatoso en pacientes que usan Yuflyma.
    - Informe a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.

- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si su hijo tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado para su hijo.

Enfermedad autoinmunitaria

- En raras ocasiones el tratamiento con Yuflyma 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 Yuflyma

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

Su hijo no debe tomar Yuflyma con otros medicamentos que contengan los siguientes principios activos debido a un incremento del riesgo de infecciones graves:
- anakinra
- abatacept.

Yuflyma se puede tomar junto con:
- metotrexato
- ciertos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro)

- corticoides o medicamentos para el dolor, incluidos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

- Su hija debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Yuflyma.
- 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.
- Yuflyma debe usarse durante el embarazo, solo si es necesario.
- Según un estudio en el embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con Yuflyma durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con Yuflyma.
- Yuflyma puede usarse durante la lactancia.
- Si su hija utilizara Yuflyma durante su embarazo, su bebé puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.
- Es importante que le diga al pediatra o a otros profesionales sanitarios que su hija usa Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma.

Yuflyma contiene sodio

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

3. Cómo usar Yuflyma

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

Las dosis recomendadas de Yuflyma en cada uno de los usos aprobados se muestran en la siguiente tabla. Su médico le puede prescribir otra dosis de Yuflyma si su hijo necesita una dosis diferente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños, adolescentes y adultos desde los 2 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg cada dos semanas	No procede
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con 10 kg de peso hasta 30 kg	20 mg cada dos semanas	No procede

Artritis asociada a entesitis

Edad o peso corporal	¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?	Notas
Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más	40 mg cada dos semanas	No procede
Niños y adolescentes desde los 6 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	20 mg cada dos semanas	No procede

Psoriasis pediátrica en placas en placas		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde los 4 hasta los 17 años de edad con peso de 30 kg o más	La primera dosis de 40 mg, seguida de 40 mg una semana más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	No procede
Niños y adolescentes desde los 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg	La primera dosis de 20 mg, seguida de 20 mg una semana más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 20 mg cada dos semanas.	No procede

Enfermedad de Crohn pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde los 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más	La dosis inicial es de 80 mg, seguida de 40 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, su pediatra puede prescribir una dosis inicial de 160 mg seguida de 80 mg dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas.	Su pediatra puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.
Niños y adolescentes desde los 6 a 17 años de edad con peso de menos de 40 kg	La dosis inicial es de 40 mg, seguida de 20 mg dos semanas más tarde. Si se necesita una respuesta más rápida, el médico puede prescribir una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg dos semanas más tarde. A partir de ese momento, la dosis habitual es de 20 mg cada dos	Su pediatra puede aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg cada semana.

	semanas.	

Uveitis pediátrica		
Edad o peso corporal	**¿Cuánto y con qué frecuencia se debe tomar?**	**Notas**
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con peso inferior a 30 kg	20 mg cada dos semanas	Su médico le puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la pauta habitual de 20 mg en semanas alternas. Se recomienda el uso de Yuflyma en combinación con metotrexato.
Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con peso de al menos 30 kg	40 mg cada dos semanas	El médico le puede recetar una dosis inicial de 80 mg que se administrará una semana antes de empezar con la pauta habitual de 40 mg cada dos semanas. Yuflyma se recomienda para uso en combinación con metotrexato.

Forma y vía de administración

Yuflyma se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

En la sección 7 "Instrucciones de uso", se proporcionan las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Yuflyma.

Si usa más Yuflyma del que debe

Si accidentalmente se inyecta Yuflyma con más frecuencia que la pautada por su médico o farmacéutico, debe llamar a su médico o farmacéutico y contarles que su hijo ha utilizado más. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Si olvidó usar Yuflyma

Si olvida administrar a su hijo una inyección, debe inyectar la siguiente dosis de Yuflyma tan pronto como lo recuerde. Después administre a su hijo la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Yuflyma

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos secundarios mencionados a continuación, que se han observado con Yuflyma.

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

- reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor)
- infecciones de las vías respiratorias (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía)
- cefalea
- dolor abdominal
- náuseas y vómitos
- erupción cutánea
- dolor musculoesquelético

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe)
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis),
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes)
- infecciones de oído
- infecciones orales (incluyendo infección dental y llagas)
- infecciones del sistema reproductor
- infección urinaria
- infecciones por hongos
- infecciones en las articulaciones
- tumores benignos
- cáncer de piel
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional)
- deshidratación
- cambios de humor (incluyendo depresión)
- ansiedad
- dificultad para dormir

- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento
- migraña
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y en las piernas)
- alteraciones de la visión
- inflamación del ojo
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo
- vértigo (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- sensación pulso acelerado
- presión arterial alta
- rubor
- hematomas (acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos)
- tos
- asma
- falta de aliento
- sangrado gastrointestinal
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor)
- reflujo ácido
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca)
- picor
- sarpullido con picor
- hematomas
- inflamación de la piel (como eczema)
- rotura de uñas de las manos y los pies
- aumento de la transpiración
- pérdida de cabello
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente
- espasmos musculares
- sangre en la orina
- problemas renales
- dolor torácico
- edema (hinchazón)
- fiebre
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o hematomas
- deterioro de la cicatrización

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 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 vírica)
- infecciones del ojo
- infecciones bacterianas
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso)
- cáncer
- cáncer que afecta al sistema linfático
- melanoma
- trastornos inmunitarios 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 del sistema nervioso)

- accidente cerebrovascular
- pérdida de audición, zumbidos
- sensación de pulso irregular como brincos
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos
- ataque de corazón
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación)
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón)
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural)
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda
- dificultad para tragar
- edema facial (hinchazón de la cara)
- inflamación de la vesícula biliar, cálculos en la vesícula biliar
- hígado graso
- sudores nocturnos
- cicatriz
- descomposición 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 choque
- 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 cardiaca
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón)
- perforación intestinal (orificio en el intestino)
- hepatitis
- reactivación del virus de la hepatitis B
- hepatitis autoinmunitaria (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunitario del cuerpo)
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel)
- síndrome de Stevens-Johnson (los primeros síntomas incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido)
- edema facial (hinchazón de la cara) asociado a reacciones alérgicas
- eritema multiforme (erupción cutánea inflamatoria)
- síndrome parecido al lupus
- angioedema (hinchazón localizada de la piel)
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal)
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)

- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco frecuente relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele aparecer como lesiones de color púrpura en la piel.
- insuficiencia hepática
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular)
- Aumento de peso (para la mayoría de pacientes, el aumento de peso fue reducido)

Algunos efectos adversos observados con Yuflyma pueden no tener síntomas y solo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

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

- bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos
- aumento de los lípidos en sangre
- aumento de las enzimas hepáticas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas
- aumento de ácido úrico de la sangre
- valores anormales de sodio en sangre
- bajo nivel de calcio en sangre
- bajo nivel de fosfato en sangre
- azúcar en sangre alto
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre
- presencia de autoanticuerpos en sangre
- bajo nivel de potasio en sangre

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

- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática en sangre)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con 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 Yuflyma

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”.

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

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

Conservación alternativa:

Cuando sea necesario (por ejemplo cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa precargada de Yuflyma a temperatura ambiente (hasta 25 ºC) durante un periodo máximo de 31 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera la jeringa para conservarla a temperatura ambiente, **debe usarla en los siguientes 31 días o desecharla**, incluso si la vuelve a meter en la nevera.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al médico cómo deshacerse 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 Yuflyma

El principio activo es adalimumab.
Los demás componentes son ácido acético, acetato de sodio trihidrato, glicina, polisorbato 80 y agua para las inyecciones.

Aspecto de la jeringa precargada de Yuflyma y contenido del envase

Yuflyma 20 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de aguja se suministra como una solución estéril de 20 mg de adalimumab disuelto en 0,2 ml de solución.

La jeringa precargada de Yuflyma es una jeringa de vidrio que contiene una solución de adalimumab.
La jeringa precargada de Yuflyma está disponible en un envase que contiene 1 jeringa precargada con 2 toallitas empapadas en alcohol (1 de recambio).
La jeringa precargada de Yuflyma está disponible en un envase que contiene 2 jeringas precargadas con 2 toallitas empapadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH

Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Alemania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Nothern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

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

7. Instrucciones de uso

- Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Yuflyma a su hijo por vía subcutánea usando la jeringa precargada. Lea detenidamente todas las instrucciones primero y, a continuación, sígalas paso a paso.
- Su médico, enfermero o farmacéutico le indicará la técnica de inyección.
- **No** intente ponerle la inyección a su hijo hasta no estar seguro de que comprende cómo preparar y administrar la inyección.
- Después de que le formen correctamente, su hijo u otra persona, como un familiar o amigo, pueden poner la inyección.

- Utilice solo cada jeringa precargada para una inyección.

Yuflyma Jeringa precargada

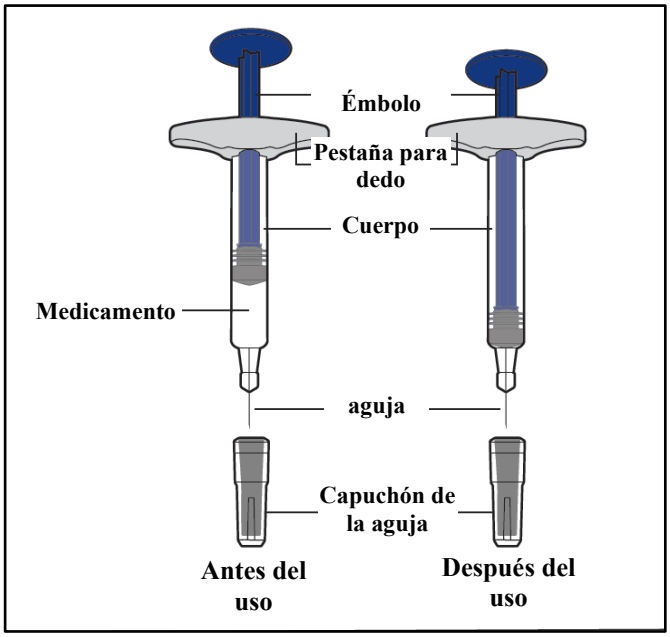


Figura A

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha expirado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

No retire el capuchón de la aguja hasta justo antes de la inyección. Mantener Yuflyma fuera de la vista y del alcance de los niños.

1. Reúna los suministros para la inyección

a. Prepare una superficie limpia y lisa, como una mesa o mostrador, en un área bien iluminada.
b. Retire 1 jeringa precargada de la caja de la nevera.

• Sostenga el cuerpo de la jeringa precargada cuando la retire de la caja. **No** toque el vástago del émbolo ni la tapa.

c. Asegúrese de que dispone de los siguientes suministros:
- Jeringa precargada
- Toallita impregnada en alcohol

No incluido en la caja:
- Bola de algodón o gasa
- Venda adhesiva
- Recipiente para objetos cortopunzantes

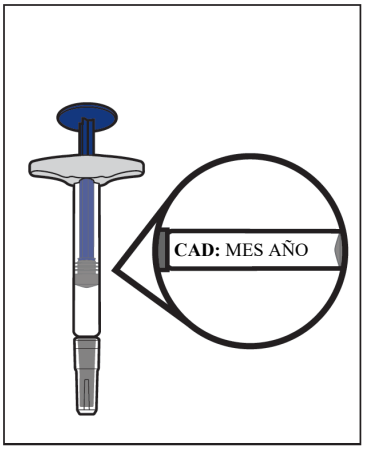


Figura B

2. Inspeccione la jeringa precargada

a. Asegúrese de que tiene el medicamento (Yuflyma) y la dosis correctos.
b. Observe la jeringa precargada y asegúrese de que no tenga grietas o esté dañada.
c. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada.

No utilice la jeringa precargada si:

- está agrietada o dañada.
- la fecha de caducidad ya ha pasado.
- se ha caído sobre una superficie dura.

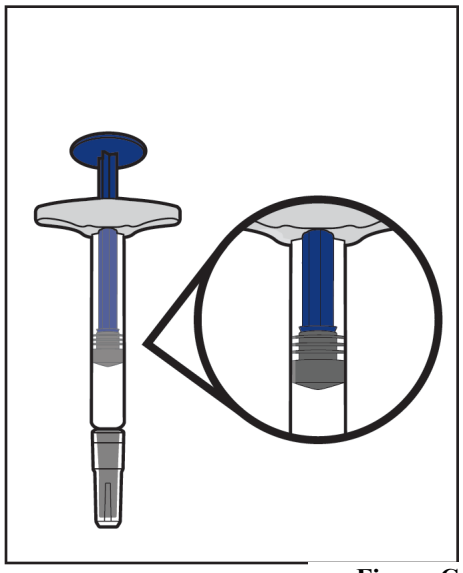


Figura C

3. Inspeccione el medicamento

a. Observe el medicamento y confirme que el líquido es transparente, de incoloro a marrón claro y no tiene partículas.

- No utilice la jeringa precargada si: el líquido ha cambiado de color (amarillo o marrón oscuro), está turbio o contiene partículas.
- Es posible que vea burbujas de aire en el líquido. Es normal.

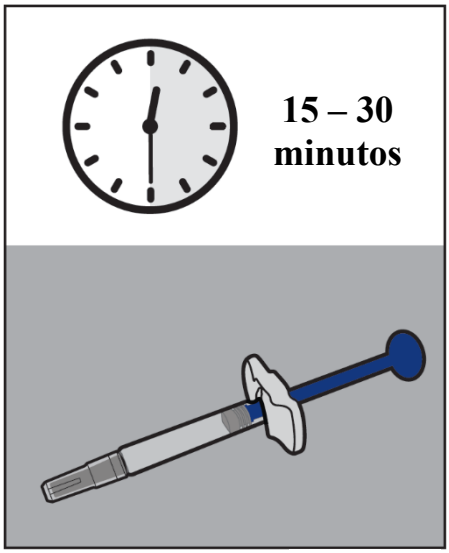


Figura D

4. Espere de 15 a 30 minutos

a. Deje la jeringa precargada a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos para permitir que se caliente.

- **No** caliente la jeringa precargada con fuentes de calor como agua caliente o en un horno de microondas.

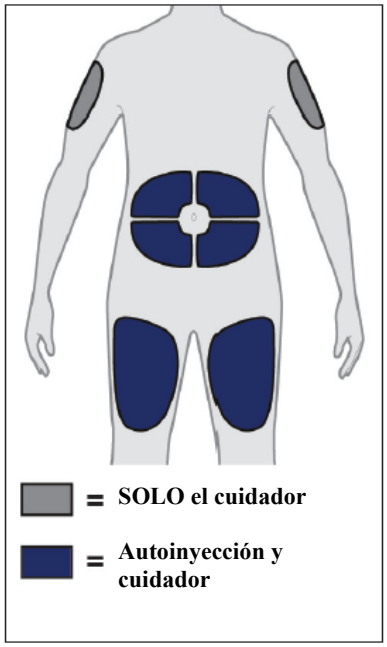


Figura E

5. Elija un lugar adecuado para la inyección

a. Se puede inyectar en:
- la parte delantera de los muslos.
- el abdomen de su hijo, excepto los 5 cm (2 pulg) alrededor del ombligo.
- la parte externa de la parte superior del brazo (SOLO si usted es cuidador).

- **No** inyecte en la piel que está a menos de 5 cm (2 pulg) de distancia del ombligo, o esté enrojecida, dura, irritada, con hematomas o cicatrices.
- Si su hijo/hija tiene psoriasis, **no** inyecte directamente en ninguna zona levantada gruesa, enrojecida, con placas o lesiones en la piel.
- No se ponga la inyección a través de la ropa

b. Cambie el lugar de la inyección cada vez que ponga una inyección. Cada lugar de la inyección nuevo debe estar al menos a 3 cm (1,2 pulg) de distancia del lugar de la inyección anterior.

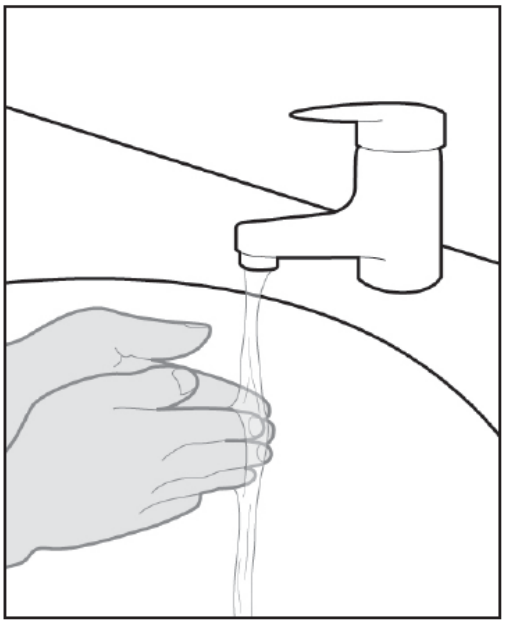


Figura F

6. Lávese las manos.

a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien.

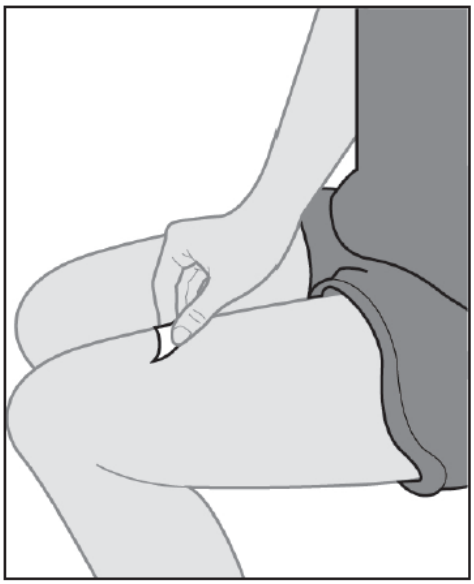


Figura G

7. Limpie el lugar de la inyección

a. Limpie el lugar de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimientos circulares.
b. Deje que se seque la piel antes de aplicar la inyección.

• **No** sople ni toque la inyección antes de aplicarla.

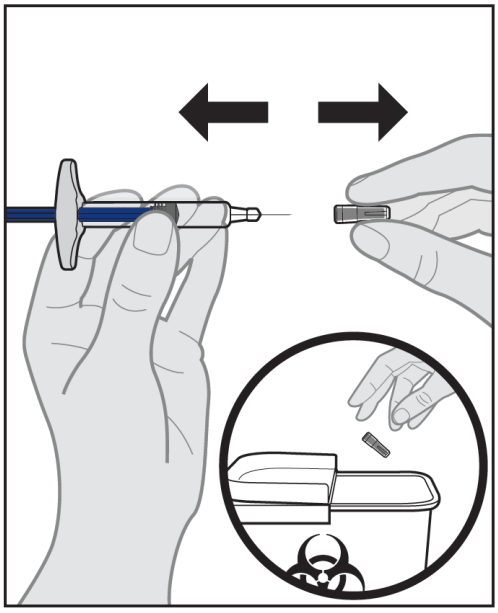


Figura H

8. Retire la tapa.

a. Retire el capuchón sosteniendo la jeringa precargada con una mano. Con cuidado, quite el capuchón en línea recta con la otra mano.

- **No** tire hacia atrás del vástago del émbolo en ningún momento.
- **No** retire el capuchón hasta que esté preparado para inyectar.
- **No** toque la aguja con los dedos. Si lo hace, puede provocar una lesión por pinchazo de aguja.
- **No** vuelva a poner el capuchón a la jeringa precargada. Deseche el tapón de inmediato en el contenedor para objetos cortopunzantes.
- Es normal ver que salen algunas gotas de líquido de la aguja.

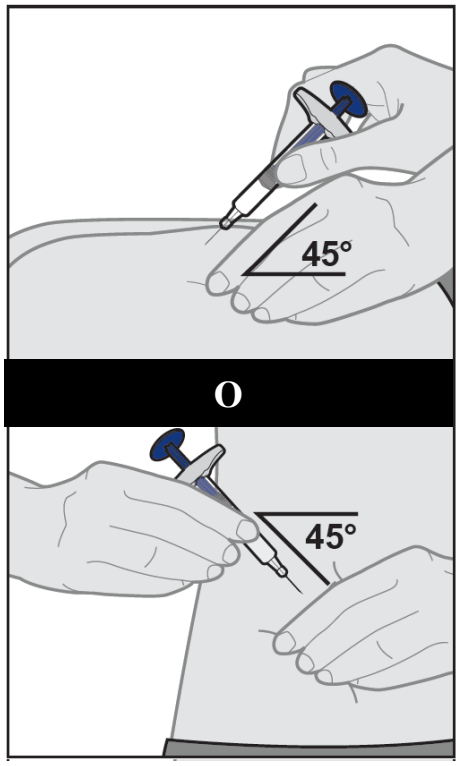


Figura I

9. Inserte la jeringa precargada en el lugar de la inyección

a. Pellízquese la piel en el lugar de la inyección con una mano.

b. Sujetando el cuerpo de la jeringa precargada, introduzca la aguja hasta el final en el pliegue de la piel en un ángulo de 45 grados con un movimiento corto y rápido.

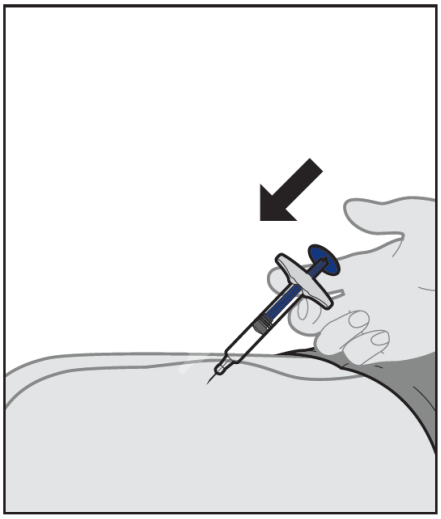


Figura J

10. Aplicar la inyección

a. Una vez introducida la aguja, suelte el pellizco.
b. Empuje lentamente el émbolo hasta llegar al final, hasta que se haya inyectado todo el líquido y la jeringa esté vacía.

• **No** cambie la posición de la jeringa precargada después de haber comenzado la inyección.

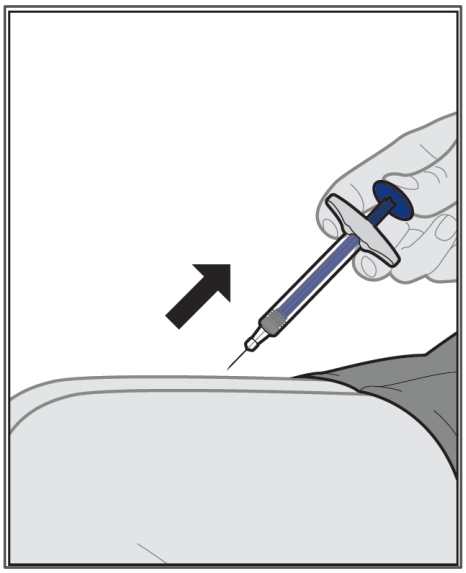


Figura K

11. Saque la jeringa precargada del lugar de la inyección y desinfecte el lugar de la inyección

a. Después vaciar la jeringa precargada, retírela de la piel en el mismo ángulo en el que la insertó.
b. Presione ligeramente, no frote, en el lugar de la inyección, con una bola de algodón o gasa y aplique un apósito adhesivo, si es necesario. En ocasiones, puede producirse una hemorragia.

• **No** reutilice la jeringa precargada.

• **No** toque la aguja ni vuelva a taparla.

• **No** frote el lugar de la inyección.

Figura L

12. Deseche el jeringa precargada

- **No** vuelva a tapar la jeringa precargada.
  - **a.** Deseche la jeringa precargada usada en un contenedor para objetos cortopunzantes especiales como se lo indique su médico, farmacéutico o enfermero.
  - **b.** La toallita impregnada en alcohol y el embalaje pueden tirarse a la basura doméstica.
- Mantenga siempre la jeringa precargada y el recipiente para eliminar objetos cortopunzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.