



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-2665-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 6 de Abril de 2022

**Referencia:** 1-0047-2002-000762-21-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000762-21-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HYRIMOZ / ADALIMUMAB, autorizada por el CERTIFICADO N° 59.269.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

**DISPONE:**

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a NOVARTIS ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HYRIMOZ / ADALIMUMAB, autorizada por el

CERTIFICADO N° 59.269 que constan como documentos: IF-2022-25163986-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-25163601-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-25163148-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.269, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-0047-2002-000762-21-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.04.06 13:10:26 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.04.06 13:10:29 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO – JERINGA PRELLENADA****Hyrimoz®****Adalimumab****40 mg/0,8 ml**

Solución inyectable

Vía subcutánea

Industria austríaca

Cada jeringa precargada de Hyrimoz contiene: Adalimumab

..... 40 mg

Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO – PLUMA PRECARGADA****Hyrimoz®****Adalimumab****40 mg/0,8 ml**

Solución inyectable

Vía subcutánea

Industria austríaca

Cada pluma precargada (SensoReady) de Hyrimoz contiene:

Adalimumab ..... 40 mg

Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO – JERINGA PRECARGADA

### **Hyrimoz® Adalimumab**

**40 mg/0,8 ml**

Solución inyectable

Vía subcutánea

Industria austríaca

#### **Venta bajo receta archivada**

**Contenido:** 1 jeringa precargada

#### **Fórmula:**

Cada jeringa precargada de Hyrimoz contiene:

Adalimumab..... 40 mg

Excipientes: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59269

Elaborado en:

**Sandoz GmbH – Schafftenau site**

Biochemiestrasse 10

6336 Langkampfen, Tirol, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**Nota:** El mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 2 y 6 jeringas precargadas, sólo cambiando el contenido.

1/1

## **PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO – PLUMA PRECARGADA**

### **Hyrimoz® Adalimumab**

**40 mg/0,8 ml**

Solución inyectable

Vía subcutánea

Industria Austríaca

**Venta bajo receta archivada**

**Contenido:** 2 plumas precargadas

#### **Fórmula:**

Cada pluma precargada (SensoReady) de Hyrimoz contiene:

Adalimumab..... 40 mg

Excipientes: ácido adípico, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59269

Elaborado en:

**Sandoz GmbH – Schafftenau site**

Biochemiestrasse 10

6336 Langkampfen, Tirol, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**Nota:** El mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 1 y 6 lapiceras precargadas, sólo cambiando el contenido.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** ROTULO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.03.16 17:11:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.16 17:11:36 -03:00



**Hyrimoz®**  
**Adalimumab**  
**40 mg/0,8 ml**  
Solución inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

### **FÓRMULA**

Cada jeringa precargada de Hyrimoz 40 mg/0,8 ml contiene:

Adalimumab ..... 40 mg

Excipientes: Acido adípico 2,69 mg; ácido cítrico monohidrato 0,206 mg; cloruro de sodio 4,93 mg; manitol 9,6 mg; polisorbato 80 0,8 m; hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. pH; agua para inyecciones c.s.p. 0,8 ml.

Cada pluma precargada (SensoReady) de Hyrimoz 40 mg/0,8 ml contiene:

Adalimumab ..... 40 mg

Excipientes: Acido adípico 2,69 mg; ácido cítrico monohidrato 0,206 mg; cloruro de sodio 4,93 mg; manitol 9,6 mg; polisorbato 80 0,8 m; hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. pH; agua para inyecciones c.s.p. 0,8 ml.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

Código ATC: L04AB04

### **INDICACIONES**

#### Artritis reumatoide

Hyrimoz en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

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

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

#### Artritis idiopática juvenil

##### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Hyrimoz en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Hyrimoz puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos

de eficacia en monoterapia ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

#### *Artritis asociada a entesitis*

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

#### Espondiloartritis axial

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

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

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

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

#### Artritis psoriásica

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

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

#### Psoriasis

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

#### Psoriasis pediátrica en placas

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

#### Hidradenitis supurativa (HS)

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

#### Enfermedad de Crohn

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

### Enfermedad de Crohn pediátrica

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

### Colitis ulcerosa

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

### Uveítis

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

### Uveítis pediátrica

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

### Enfermedad Intestinal de Behcet

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la enfermedad intestinal de Behcet en pacientes que han tenido respuesta inadecuada a la terapia convencional.

## **CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Artritis reumatoide*

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

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

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

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

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

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

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

#### Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1: Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)**

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

<sup>a</sup> Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, Ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas, y Ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas <sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas <sup>c</sup> MTX = metotrexato

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

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

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

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con adalimumab y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con adalimumab en la semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver tabla 2).

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

**Tabla 2: Respuestas ACR en el ensayo de artritis reumatoide V (porcentaje de pacientes)<sup>a</sup>**

valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con

metotrexato y la terapia combinada con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

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

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

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

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

#### Respuesta radiográfica

En el ensayo de artritis reumatoide III, en el que los pacientes tratados con adalimumab habían tenido artritis reumatoide durante una media de 11 años, se valoró radiográficamente el daño estructural en las articulaciones y se expresó como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver tabla 3).

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

#### **Tabla 3:**

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

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

<sup>a</sup> metotrexato <sup>b</sup> IC 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab. <sup>c</sup> basado en análisis de rango <sup>d</sup> Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver tabla 4).

**Tabla 4:**

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

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

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

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

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

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

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

### Calidad de vida y rendimiento físico

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



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

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

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

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

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

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

#### **pJIA I**

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco de la droga. Los pacientes permanecieron en dosis estables de FAME o prednisona ( $\leq 0,2$  mg/kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la tabla 5.

**Tabla 5:**

#### **Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida en la fase inicial abierta**

Grupo de edad	Número inicial de pacientes n (%)	Dosis mínima, media y máxima
4 a 7 años	31 (18,1)	10, 20 y 25 mg

8 a 12 años	71 (41,5)	20, 25 y 40 mg
13 a 17 años	69 (40,4)	25, 40 y 40 mg

Los pacientes que demostraron respuesta ACR pediátrico-30 en la semana 16 fueron candidatos para ser aleatorizados en una fase doble ciego, y recibir durante 32 semanas adicionales o hasta el recrudescimiento de la enfermedad adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios de recrudescimiento se definieron como un empeoramiento  $\geq 30$  % desde el nivel basal en  $\geq 3$  de 6 criterios ACR-pediátricos básicos. Después de 32 semanas de tratamiento o en el recrudescimiento de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser enrolados en la fase de extensión abierta (tabla 6).

**Tabla 6: Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo de AIJ**

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

<sup>a</sup> respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo. <sup>b</sup> p = 0,015

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

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

La respuesta global fue generalmente mejor y, menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y Metotrexato comparado con adalimumab sólo. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de Hyrimoz en combinación con Metotrexato y para uso en monoterapia en pacientes para los que el uso de Metotrexato no es apropiado (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

## pJIA II

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de adalimumab en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2-< 4 años o con 4 años y peso inferior < 15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única vía inyección subcutánea

durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con metotrexato concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticosteroides o AINEs.

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

#### Artritis asociada a entesitis

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

#### Espondiloartritis axial

##### Espondilitis anquilosante (EA)

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

En el ensayo de espondilitis anquilosante más amplio (I), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (tabla 7).

**Tabla 7: respuesta de eficacia en el ensayo I de espondilitis anquilosante controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.**

Respuesta	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS <sup>a</sup> 20		
semana 2	16%	42 %***
semana 12	21 %	58 %***
semana 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
semana 2	3 %	16 %***
semana 12	10 %	38 %***
semana 24	11 %	35 %***
ACR 70		
semana 2	0 %	7 %**
semana 12	5 %	23 %***
semana 24	8 %	24 %***
Respuesta	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
BASDAI <sup>b</sup> 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. <sup>a</sup> evaluaciones en espondilitis anquilosante <sup>b</sup> 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 ensayo de espondilitis anquilosante más pequeño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (II) de 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

#### Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

de retirada de tratamiento en pacientes con EspA ax-nr activa que alcanzaron la remisión durante la fase abierta del tratamiento con adalimumab.

#### Ensayo EspA ax-nr I

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

Al inicio del ensayo treinta y tres (18 %) pacientes fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 146 (79 %) de los pacientes con AINEs. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo de extensión abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante un periodo adicional de 144 semanas. Los resultados de la semana 12 mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo (tabla 8).

**Tabla 8: Respuesta de eficacia en el ensayo de EspA ax-nr controlado con placebo**

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

<sup>a</sup> Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis <sup>b</sup> índice de Bath para la actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante. <sup>c</sup>

puntuación de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante

<sup>d</sup> cambio medio a partir del valor basal <sup>e</sup> n = 91 placebo y n = 87 adalimumab <sup>f</sup>

Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (mg/L) <sup>g</sup> n = 73 placebo y n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Consorcio de Canadá de Investigación de Espondiloartritis

<sup>i</sup> n = 84 placebo y adalimumab <sup>j</sup> n = 82 placebo y n = 85

adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* Estadísticamente significativa a  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  y  $< 0,05$ , respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

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

### *Inhibición de la inflamación*

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

### *Calidad de vida y rendimiento físico*

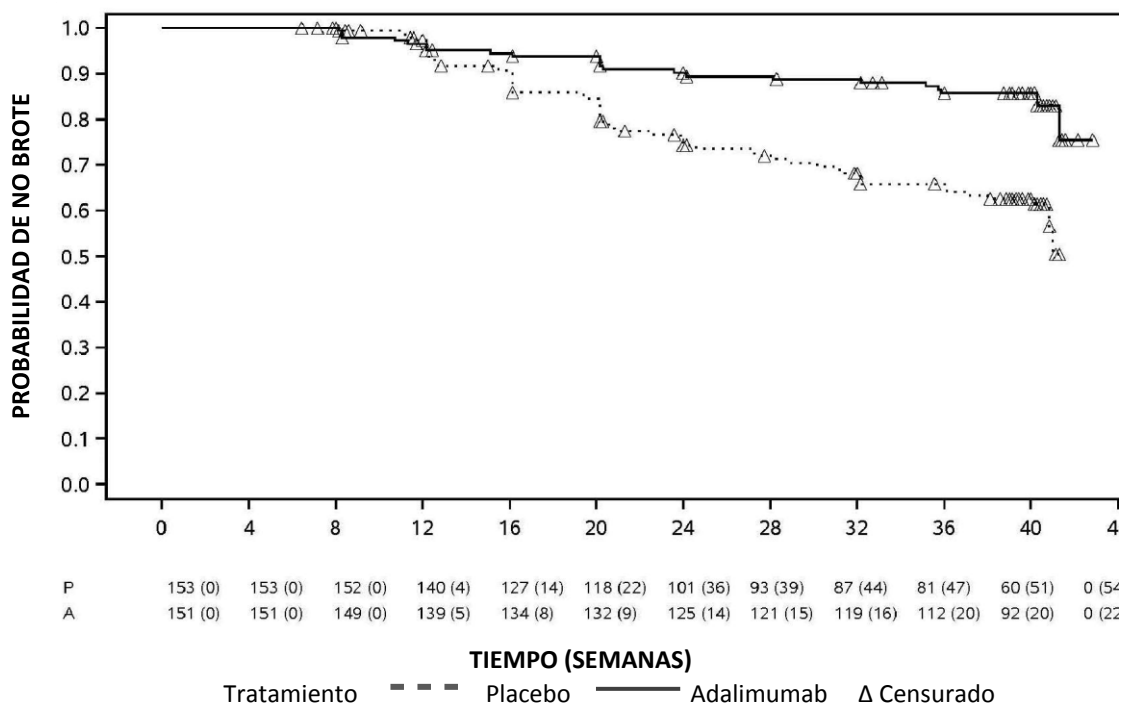
La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel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

### *Ensayo EspA ax-nr II*

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

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

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



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

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

Antes de la semana 68, los pacientes que continuaron con el tratamiento con adalimumab mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa comparado con los pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante la fase de doble ciego del ensayo (Tabla 9).

**Tabla 9: respuesta de eficacia en la fase controlada con placebo del Ensayo EspA ax-nr II**

Doble ciego - Respuesta en la semana 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8%	65,8%***
ASAS <sup>a</sup> Remisión parcial	26,8%	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> Inactividad de la enfermedad	33,3%	57,2%***
Brote parcial <sup>d</sup>	64,1%	40,8%***

<sup>a</sup> evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis <sup>b</sup> base definida como punto de partida de la fase abierta cuando los pacientes presentan enfermedad activa. <sup>c</sup> Puntuación de actividad de enfermedad de Espondilitis Anquilosante <sup>d</sup> brote parcial definida como ASDAS ≥ 1,3 pero < 2,1 en 2 visitas consecutivas.

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

### Artritis psoriásica

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

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

**Tabla 10: respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (porcentaje de pacientes)**

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

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

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

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

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

El tratamiento con adalimumab redujo la progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo. Esta reducción fue medida como el cambio en el



Índice Total de Sharp modificado respecto a la situación basal (media  $\pm$  SD)  $0,8 \pm 2,5$  en el grupo de placebo (en la semana 24) frente a  $0,0 \pm 1,9$ ,  $p < 0,001$ , en el grupo de adalimumab (en la semana 48).

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

### *Psoriasis*

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

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

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

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

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

**Tabla 11: Ensayo Ps I (REVEAL) Resultados de eficacia a las 16 semanas**

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

<sup>a</sup> porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo

**Tabla 12: Ensayo Ps II (CHAMPION) Resultados de eficacia a las 16 semanas**

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

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

< 0,001 adalimumab vs. metotrexato <sup>c</sup>

p < 0,01 adalimumab vs. placebo <sup>d</sup> p <

0,05 adalimumab vs. metotrexato

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

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

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

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retirada y re-tratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA “moderado” o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó un rebote durante el periodo de retirada. Un total del 76,5 % (218/285) de los pacientes que entraron en el periodo de re-tratamiento tuvieron una respuesta PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de re-tratamiento, 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 re-tratamiento fue similar al de antes de la retirada.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Psoriasis pediátrica en placas*

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

Se administró a los pacientes adalimumab 0,8 mg/kg (hasta 40 mg) o 0,4 mg/kg (hasta 20 mg) en semanas alternas, o metotrexato (MTX) 0,1-0,4 mg/kg semanalmente (hasta 25 mg). En la Semana 16, el número de pacientes aleatorizados al tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg con respuesta de eficacia positiva (por ejemplo, PASI 75) fue mayor que de los pacientes aleatorizados al tratamiento 0,4 mg/kg en semanas alternas o aquellos con MTX (tabla 14).

**Tabla 14: resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas**

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

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

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

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

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

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

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

#### Respuesta Clínica

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

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

significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

**Tabla 15: resultados de eficacia a la semana 12, estudios HS-I y II**

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

\*  $p < 0,05$ ,  
 \*\*\*  $p < 0,001$ , adalimumab *versus* placebo <sup>a</sup> de todos los pacientes aleatorizados. <sup>b</sup> de todos los pacientes con una evaluación inicial de dolor cutáneo asociado a HS ≥ 3, según una Escala de Evaluación Numérica de 0 – 10; 0 = sin dolor cutáneo, 10 = tanto dolor cutáneo como puedas imaginar.

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

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

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

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

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

- a. pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal después de 12 semanas de tratamiento.
- b. pacientes que cumplieron el criterio especificado en protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como no-respondedores.

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

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

#### *Hidradenitis supurativa en adolescentes*

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia de adalimumab para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice en base a la eficacia demostrada y la relación exposición/respuesta en pacientes adultos con HS y la probabilidad de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología, y los efectos del fármaco de la droga 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 PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

#### *Enfermedad de Crohn*

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

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

En el ensayo de enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. En la semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del ensayo de

56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CDAI  $\geq$  70) en la semana 4 fueron estratificados y analizados por separado de aquellos que no habían respondido en la semana 4. La reducción de la dosis de corticosteroides se permitió después de la semana 8.

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la tabla 17.

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

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la tabla 18. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

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

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

	Placebo	40 mg adalimumab en semanas alternas	40 mg adalimumab semanales
<b>Semana 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remisión clínica	17 %	40 %*	47 %*
Respuesta clínica (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*



Pacientes con remisión libre de esteroides durante $\geq 90$ días <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Semana 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remisión clínica	12 %	36 %*	41 %*
Respuesta clínica (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante $\geq 90$ días <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

\*\*  $p < 0,02$  comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo <sup>a</sup> de aquellos que recibían corticosteroides al inicio del ensayo

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

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

#### Calidad de vida

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

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

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

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

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a Dosis Bajas o a Dosis Estándar que se muestran en la tabla 19.

**Tabla 19:**  
**Régimen de mantenimiento**

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

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la tabla 20. Las tasas de interrupción de corticosteroides o inmunomoduladores se presentan en la tabla 21.

**Tabla 20: Estudio de EC pediátrica PCDAI remisión y respuesta clínica**

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

**Tabla 21: Estudio de EC pediátrica Interrupción de corticosteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas**

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

Semana 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semana 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> valor p para la comparación dosis estándar *versus* dosis bajas.

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

<sup>3</sup> definido como cierre de todas las fistulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas post-basal

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

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

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

#### *Colitis ulcerosa*

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

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

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

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

Los resultados del estudio poblacional UC-II se muestran en la tabla 22.

**Tabla 22: respuesta, remisión y curación de la mucosa en el ensayo UC-II (porcentaje de pacientes)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg en semanas alternas

Semana 52	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Respuesta clínica	18 %	30 %*
Remisión clínica	9 %	17 %*
Curación de la mucosa	15 %	25 %*
Remisión libre de esteroides $\geq 90$ días <sup>a</sup>	6 %	13 %*
Semanas 8 y 52	<b>(N = 140)</b>	<b>(N = 150)</b>
Respuesta mantenida	12 %	24 %**
Remisión mantenida	4 %	8 %*
Curación mantenida de la mucosa	11 %	19 %*

La remisión clínica es una puntuación Mayo  $\leq 2$  con ninguna subpuntuación  $> 1$ ;

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

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

\*\*  $p < 0,001$  se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo <sup>a</sup> en aquellos que recibían corticosteroides en estado basal.

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

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

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

#### Tasas de hospitalización

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

#### Calidad de vida

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

#### Uveítis

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

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

En el estudio UV I se evaluaron 217 pacientes con uveítis activa a pesar del tratamiento con corticosteroides (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 corticosteroides en la semana 15.

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

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

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

***Respuesta clínica***

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo a tratamiento en pacientes tratados con adalimumab versus aquellos pacientes que recibieron placebo (ver tabla 23). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 2).

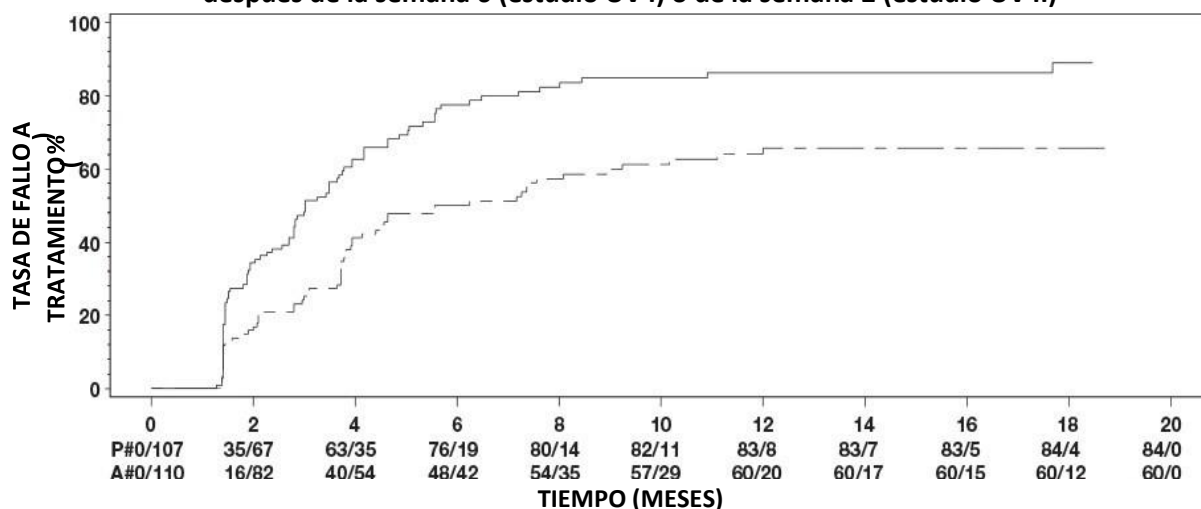
**Tabla 23: Tiempo hasta fallo a tratamiento en los estudios UV I y UV II tratamientoAnálisis**

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

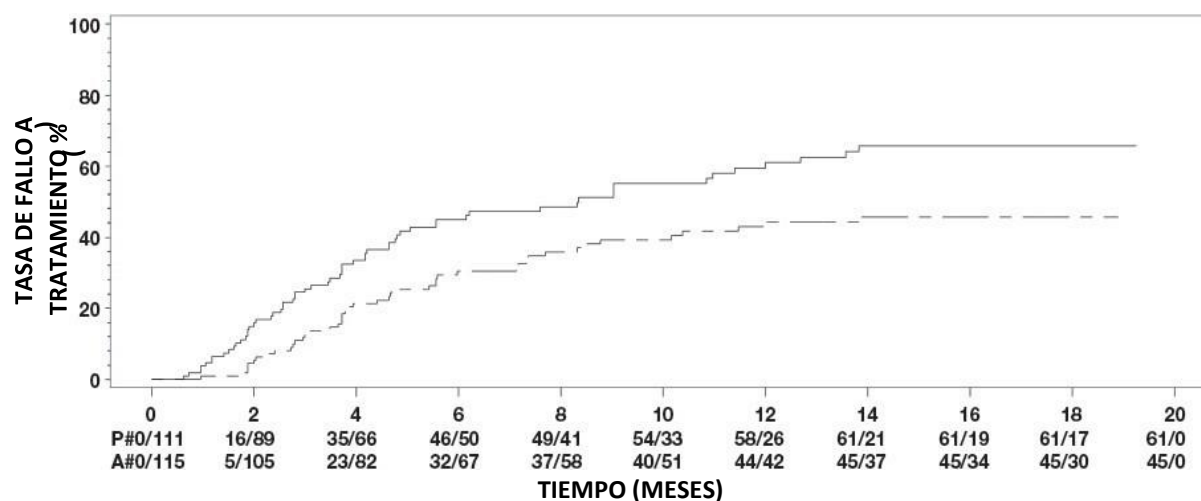
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada. <sup>a</sup> HR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor. <sup>b</sup> Valor p bilateral del test Log Rank.

<sup>c</sup> NE = no estimable. Menos de la mitad de que un sujeto en riesgo tuviera un evento.

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



Estudio UV I Tratamiento — Placebo - - - - - Adalimumab



Estudio UV II Tratamiento — Placebo - - - - - Adalimumab

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

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

De los 424417 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 6046 de los sujetos se consideraron no elegibles (p. ej., desarrollaron complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a una cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 364371 pacientes restantes, 269276 pacientes evaluables (74%) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216222 (80,43 %) presentaron inactividad (sin lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la CA  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dosis concomitante de

esteroides  $\leq$  7,5 mg al día, y ~~178184~~ (66,266,7 %) presentaron inactividad sin esteroides. La BCVA se mejoró o se mantuvo ( $<$  5 letras de deterioro) en el 88,64 % de los ojos en la semana 78. Entre los pacientes que interrumpieron el estudio antes de la semana 78, el ~~1811~~ % fue debido a acontecimientos adversos, y el 85 % fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

#### Calidad de Vida

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

#### Uveítis pediátrica

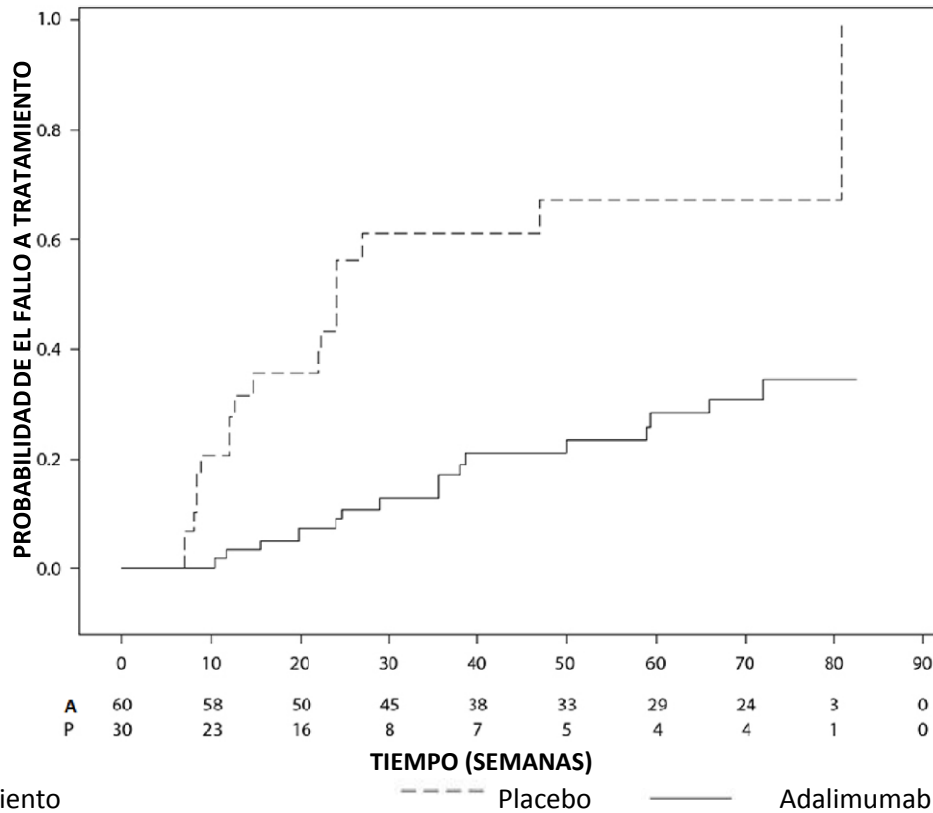
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y  $<$  18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato.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

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

#### Respuesta clínica

Adalimumab retrasó de forma significativa el tiempo hasta fallo a tratamiento en comparación con el placebo (Ver Figura 3,  $p <$  0,0001 del test log rank). La mediana de tiempo hasta fallo a tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana de tiempo hasta fallo a tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo a tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo a tratamiento en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgos instantáneos (HR = 0,25 [IC 95 %: 0,12- 0,49]).

**Figura 3: curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo a tratamiento en el estudio de uveítis pediátrica**



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

### Inmunogenicidad

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

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción y distribución

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

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el



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

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

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

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

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

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

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

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 80 mg en la semana 2 se 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. Debido a que la exposición a adalimumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.

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

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

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

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

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

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

La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijo una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80

mg cada dos semanas comparado con 40 mg semanal (incluyendo pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescente, y pacientes pediátricos  $\geq$  40 kg con EC).

#### Relación exposición-respuesta en la población pediátrica

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

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

#### Eliminación

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

#### Insuficiencia renal o hepática

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

#### ***Datos preclínicos sobre seguridad***

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

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

#### **POSOLÓGIA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

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

### Posología

Es importante comprobar los etiquetados del medicamento para asegurar que se administra al paciente la formulación adecuada, como se haya prescrito.

#### *Artritis reumatoide*

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Hyrimoz. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

#### Interrupción del tratamiento

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

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

#### *Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica*

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

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

### *Psoriasis*

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

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

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS). Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

### *Hidradenitis supurativa*

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

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

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hyrimoz 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

### *Enfermedad de Crohn*

La pauta de dosificación inicial recomendado de Hyrimoz para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la

semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

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

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

#### *Colitis ulcerosa*

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

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Hyrimoz no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

### *Uveítis*

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

### *Enfermedad de Behcet Intestinal*

La dosis inicial de Hyrimoz en pacientes adultos con Enfermedad de Behcet Intestinal es de 160 mg subcutáneos. La dosis inicial debe ser seguida por una dosis de Hyrimoz subcutánea de 80 mg 2 semanas más tarde. Luego de las 4 semanas de la dosis inicial, la dosis es de 40 mg de Hyrimoz subcutánea cada 2 semanas.

### **Poblaciones especiales**

*Pacientes de edad avanzada* No se requiere ajuste de dosis.

### *Insuficiencia renal y/o hepática*

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

### *Población pediátrica*

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes pediátricos que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg. Si se necesita una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

### *Artritis idiopática juvenil*

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 24). Hyrimoz se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 24. Dosis de Hyrimoz para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular**

Peso del paciente	Pauta posológica
10 kg hasta < 30 kg	–

≥ 30 kg

40 mg en semanas alternas

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años se basa en el peso corporal (tabla 25). Hyrimoz se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 25. Dosis de Hyrimoz para pacientes con artritis asociada a entesitis**

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con psoriasis en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 26). Hyrimoz se administra mediante inyección por vía subcutánea.

**Tabla 26. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con psoriasis en placas**

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



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

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

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

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

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

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

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

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

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

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hyrimoz según proceda.

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 27). Hyrimoz se administra en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 27. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn**

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

\*Nota: Hyrimoz solo está disponible actualmente en jeringa precargada de 40 mg y de pluma precargada de 40 mg.

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

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

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Hyrimoz en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 28). Hyrimoz se administra en inyección por vía subcutánea.

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

**Tabla 28. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con uveítis**

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

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

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

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

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Colitis ulcerosa pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No se dispone de datos.

El uso de adalimumab en niños menores de 4 años para la indicación de colitis ulcerosa no es relevante.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

**Forma de administración:**

Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.

Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Infecciones

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

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

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

### *Infecciones graves*

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

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

### *Tuberculosis*

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

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

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Hyrimoz (ver CONTRAINDICACIONES).

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

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

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

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

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

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

#### *Otras infecciones oportunistas*

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

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

#### Reactivación de Hepatitis B

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

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

#### Efectos neurológicos

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

#### Reacciones alérgicas

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

#### Inmunosupresión

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

#### Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas

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

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

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

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

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

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

#### Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten

inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Hyrimoz. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Hyrimoz.

#### Vacunas

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

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

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva

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

#### Procesos autoinmunes

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

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

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

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



### Cirugía

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

### Obstrucción del intestino delgado

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Población pediátrica Ver

Vacunas arriba.

### Contenido de sodio

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

### **Interacción con otros medicamentos**

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

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

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres**

#### *en edad fértil*

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

### *Embarazo*

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

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

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

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

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

### *Lactancia*

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

### *Fertilidad*

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

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

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

**REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

~~Tabla de~~ Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia (SOC) en la tabla 29: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en

orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS y EFECTOS ADVERSOS, aparece un asterisco (\*) en la columna Sistema de clasificación de órganos.

**Tabla 29 Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)
	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 micóticas 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 coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis <sup>1</sup>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia <sup>1</sup>
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T <sup>1</sup> , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) <sup>1</sup> , <a href="#">sarcoma de Kaposi</a>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia

	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis <sup>1)</sup> , vasculitis
	Raras	Anafilaxia <sup>1)</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Lípidos elevados
	Frecuentes	Hipokalemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular <sup>1)</sup> , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1)</sup>
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio <sup>1)</sup> , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Parada cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar <sup>1)</sup> , Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural <sup>1)</sup>
	Raras	Fibrosis pulmonar <sup>1)</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal <sup>1)</sup>
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B <sup>1)</sup> , hepatitis autoinmune <sup>1)</sup>
	No conocida	Insuficiencia hepática <sup>1)</sup>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar <sup>1)</sup> , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia <sup>1)</sup> , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculitis cutánea <sup>1)</sup> , reacción liquenoide en la piel <sup>1)</sup>
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis <sup>1)</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lupus <sup>1)</sup>
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor torácico, edema, pirexia <sup>1)</sup>
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	<u>No conocida</u>	<u>Aumento de peso <sup>2)</sup></u>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Alteración de la cicatrización

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

<sup>1)</sup> incluyendo los datos de notificaciones espontáneas. <sup>2)</sup>

El cambio de peso medio con respecto al valor inicial para adalimumab varió de 0,3 kg a 1,0 kg en todas las indicaciones para adultos en comparación con (menos) -0,4 kg a 0,4 kg para 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 control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo detrás de este efecto no está claro, pero podría estar asociado con el efecto antiinflamatorio del adalimumab.

#### Enfermedad Intestinal de Behcet

El perfil de seguridad en el estudio japonés de los pacientes con Enfermedad Intestinal de Behcet en tratamiento con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

#### Hidradenitis supurativa

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

#### Uveítis

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

##### *Infecciones*

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

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

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

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

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos



con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 9360 pacientes pediátricos con una exposición de 65,358,4 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa uveítis.

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

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

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

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

#### *Autoanticuerpos*

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un

síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

#### *Efectos hepatobiliares*

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

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

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

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

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

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

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

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

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes con colitis ulcerosa pediátrica (N = 93) que evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg / kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas (N = 31) y una dosis de mantenimiento de 0,6 mg / kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), siguiendo el peso corporal dosis de inducción ajustada de 2,4 mg / kg (máximo de 160 mg) a Semana 0 y Semana 1, y 1,2 mg / kg (máximo de 80 mg) a 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 elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 1,1% (1/93) de los pacientes.

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

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

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247 **Hospital**

**A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

#### **PRESENTACIONES**

Hyrimoz 40 mg/0,8 ml: Envases conteniendo 2 plumas precargadas (SensoReady) o Envase conteniendo 1 jeringa precargada.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. No Agitar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59269

Elaborado en:

**Sandoz GmbH**

Biochemiestrasse 10

6336 Langkampfen, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111 [www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: ~~junio 2019 (emea-combined-h-4320-es).~~ noviembre 2021 (CDS V03 05/2021)

Aprobado por Disposición N° ~~6176/19.~~



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 60 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.03.16 17:10:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.16 17:10:42 -03:00

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****Hyrimoz®**  
**Adalimumab**  
**40 mg/0,8 ml**  
Solución inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

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

**1. QUÉ ES HYRIMOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Hyrimoz contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (de defensa) de su organismo.

Hyrimoz está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa y
- uveítis no infecciosa
- enfermedad Intestinal de Behcet

1/21

El principio activo de Hyrimoz, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNF $\alpha$ , Hyrimoz bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

**Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hyrimoz se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hyrimoz para tratar su artritis reumatoide.

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

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

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

**Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis**

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son enfermedades inflamatorias de las articulaciones que normalmente aparecen por primera vez en la infancia.

Hyrimoz se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, los pacientes recibirán Hyrimoz para tratar su artritis idiopática poliarticular o artritis asociada a entesitis.

**Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante**

La espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante son enfermedades inflamatorias que afectan a la columna vertebral.

Hyrimoz se utiliza en adultos para tratar dichas enfermedades. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado

2/21

primero con otros medicamentos y si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hyrimoz para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

**Psoriasis en placas en adultos y niños**

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

Hyrimoz se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Hyrimoz también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

**Artritis psoriásica**

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

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

**Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes**

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel de larga duración y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus.

Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Hyrimoz se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Hyrimoz puede reducir el número de nódulos y abscesos, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hyrimoz.

**Enfermedad de Crohn en adultos y niños**

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo.

Hyrimoz se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hyrimoz para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

**Colitis ulcerosa**

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.



3/21

Hyrimoz se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hyrimoz para reducir los signos y los síntomas de su enfermedad.

**Uveítis no infecciosa en adultos y niños**

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hyrimoz actúa reduciendo esta inflamación.

Hyrimoz se utiliza para tratar

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo,
- niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

**Enfermedad Intestinal de Behcet**

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la enfermedad Intestinal de Behcet en pacientes con respuesta inadecuada a la terapia convencional.

**2. ANTES DE USAR HYRIMOZ No****usar Hyrimoz:**

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).
- Si padece insuficiencia cardiaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardiaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de usar Hyrimoz:

Reacción alérgica

Si tiene una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Hyrimoz y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infección

Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo, una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Hyrimoz. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.

4/21

Con el tratamiento con Hyrimoz podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hyrimoz.

### Tuberculosis (TB)

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

### Viajes/infección recurrente

Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son frecuentes.

Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

### Virus de la hepatitis B

Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación de la infección por el VHB puede poner en peligro su vida.

### Edad superior a 65 años

Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Hyrimoz. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Hyrimoz. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

## Procedimientos dentales o cirugía

5/21

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

## Enfermedad desmielinizante

Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa aislante que rodea los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hyrimoz. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

## Vacunas

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

## Insuficiencia cardíaca

Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Hyrimoz, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

## Fiebre, moretones, sangrado o aspecto pálido

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

## Cáncer

En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF $\alpha$ . Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hyrimoz el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un

tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con los medicamentos azatioprina

6/21

o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hyrimoz.

Se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF $\alpha$ . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF $\alpha$  es adecuado en su caso.

En raras ocasiones el tratamiento con Hyrimoz podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

#### **Niños y adolescentes**

- No administre Hyrimoz a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No administre Hyrimoz a niños menores de 4 años con psoriasis pediátrica en placas o colitis ulcerosa pediátrica.
- No administre Hyrimoz a niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn pediátrica.
- No utilice la jeringa precargada de 40 mg si están recomendadas dosis diferentes a 40 mg.

#### **Uso de Hyrimoz y otros medicamentos**

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

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

No debe utilizar Hyrimoz junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

### Embarazo y lactancia

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hyrimoz.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.

7/21

- Hyrimoz debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab. - Hyrimoz puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hyrimoz mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir una infección.
- Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hyrimoz durante el embarazo antes de que el bebé reciba cualquier vacuna (para más información sobre vacunas ver la sección "Advertencias y precauciones").

### Conducción y uso de máquinas

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

### Hyrimoz contiene sodio

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

### 3. USO APROPIADO DE HYRIMOZ

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

Hyrimoz se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). Está solo disponible como jeringa precargada de 40 mg y/o como pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible usar Hyrimoz en niños que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg. Si es necesaria dicha dosis, se deben usar otros medicamentos que contengan adalimumab.

### **Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.**

La dosis normal en adultos con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única.

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

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hyrimoz, su médico puede decidir darle 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

### **Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular**

*Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más*

8/21

La dosis recomendada de Hyrimoz es 40 mg en semanas alternas.

### **Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis**

*Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Hyrimoz es 40 mg en semanas alternas.

### **Adultos con psoriasis**

La posología normal en adultos con psoriasis consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hyrimoz durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

### **Niños y adolescentes con psoriasis en placas**

*Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Hyrimoz es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

### **Adultos con hidradenitis supurativa**

La pauta de dosificación habitual para la hidradenitis supurativa es de una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en el mismo día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, según se lo haya recetado su médico. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

### **Adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más**

La dosis recomendada de Hyrimoz es una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

**Adultos con enfermedad de Crohn**

El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después y a partir de entonces 40 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

9/21

**Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn**

*Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg*

No se debe usar la jeringa precargada de Hyrimoz 40 mg en niños o adolescentes con enfermedad de Crohn que pesen menos de 40 kg, ya que no es posible administrar dosis de menos de 40 mg.

El régimen de dosificación habitual es de 40 mg de adalimumab inicialmente seguidos de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

*Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más*

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguidos de 40 mg dos semanas después. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

**Adultos con colitis ulcerosa**

La posología normal de Hyrimoz en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguidos de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg) dos semanas después y, a continuación, 40 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

**Adultos con uveítis no infecciosa**

La dosis habitual en adultos con uveítis no infecciosa es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hyrimoz durante el tiempo que le haya indicado su médico.

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune. Hyrimoz también se puede administrar sólo.

**Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa** *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg*

10/21

La dosis habitual de adalimumab es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato. Su médico también puede prescribir una dosis inicial de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

*Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más*

La dosis habitual de Hyrimoz es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato. Su médico también puede prescribir una dosis inicial de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

**Adultos con enfermedad Intestinal de Behcet**

La posología habitual de Hyrimoz en enfermedad Intestinal de Behcet es una dosis inicial de 160 mg, seguida por 80 mg a las dos semanas. Luego de 4 semanas de la dosis inicial, la dosis es de 40 mg cada dos semanas.

**Forma de administración**

Hyrimoz se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

**Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hyrimoz figuran en la sección 7, "Instrucciones de uso".**

**Si utiliza más Hyrimoz del que debe**

Si accidentalmente se inyecta Hyrimoz con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital**

**A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**



**Si olvidó usar Hyrimoz**

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

La decisión de dejar de usar Hyrimoz debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a

moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses o más después de la última inyección de Hyrimoz.

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

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

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

- signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar, sensación de debilidad, cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos, como hormigueo, entumecimiento, visión doble, debilidad en brazos o piernas;
- signos de un cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los siguientes efectos adversos se han observado con adalimumab:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (de vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
-



- 
- 
- 
- 
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye); infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);

13/21

- infecciones del ojo; infecciones bacterianas; diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis); - vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
-

- 
- 
- 
- 
- interrupciones del sueño;
- impotencia; - inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca; fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);

14/21

perforación intestinal (agujero en la pared del intestino); hepatitis (inflamación del hígado); reactivación del virus de la infección de la hepatitis B; hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);

- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura.
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).
- aumento de peso (para la mayoría de los pacientes, el aumento de peso fue reducido).

Algunos efectos adversos observados en los ensayos clínicos con adalimumab no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

-

-  
-  
-  
-

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas; - aumento de lípidos en sangre; - enzimas hepáticas altas.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre; bajo nivel de potasio en sangre.

15/21

-

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

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

## 5. CONSERVACIÓN DE HYRIMOZ

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. No Agitar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL Fórmula

Cada jeringa precargada de Hyrimoz 40 mg/0,8 ml contiene:

Adalimumab ..... 40 mg

Excipientes: Acido adípico 2,69 mg; ácido cítrico monohidrato 0,206 mg; cloruro de sodio 4,93 mg; manitol 9,6 mg; polisorbato 80 0,8 mg; hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. pH; agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

## Presentaciones

Hyrimoz 40 mg/0,8 ml: Envase conteniendo 1 jeringa precargada

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59269

Elaborado en:

**Sandoz GmbH – Schafteu site**

Biochemiestrasse 10

6336 Langkampfen, Tirol, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111 [www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

16/21

Última revisión: noviembre 2021 (CDS V03 05/2021). Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_.

### Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hyrimoz. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hyrimoz con la jeringa precargada antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

### Su jeringa precargada de un solo uso de Hyrimoz, con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

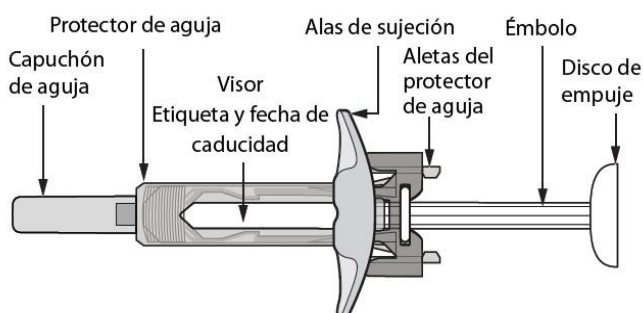


Figura A: Jeringa precargada de Hyrimoz con protector de aguja y alas de sujeción adicionales

### Es importante que:

- **No abra** la caja exterior hasta que esté listo para usar la jeringa.
- **No use** la jeringa si los precintos del blíster están rotos, ya que su uso podría no ser seguro.
- **No deje nunca** la jeringa sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- **No agite** la jeringa.
- Si se le cae la jeringa, **no la utilice** si presenta daños o si cayó con la cápsula de cierre de la aguja quitado.
- **No quite** la cápsula de cierre de la aguja hasta justo antes de administrar la inyección.
- Tenga cuidado de **no tocar** las aletas del protector de aguja antes de usar la jeringa. Tocarlas puede provocar que el protector se active demasiado pronto. **No extraiga** las alas de sujeción antes de la inyección.
- Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hyrimoz 15-30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la jeringa usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice las jeringas.** Ver “4. Eliminación de jeringas usadas” al final de estas instrucciones de uso.

### Conservación de Hyrimoz

- Conserve la caja exterior de las jeringas en una nevera, entre 2°C y 8°C.
- Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hyrimoz a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo máximo de 14 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura



17/21

ambiente, la jeringa precargada **se debe usar en los siguientes 14 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.

- Mantenga las jeringas en el embalaje original hasta que esté listo para usarlas a fin de protegerlas de la luz.
- No someta a las jeringas a calor o frío extremos.
- No congelar las jeringas.

**Mantenga Hyrimoz y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### ¿Qué se necesita para la inyección?

Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

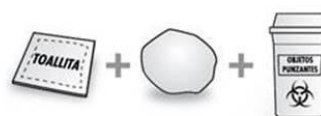
La caja incluye:

Jeringa/s precargada/s de Hyrimoz (ver *Figura A*).

Cada jeringa contiene 40 mg/0,8 ml de Hyrimoz.

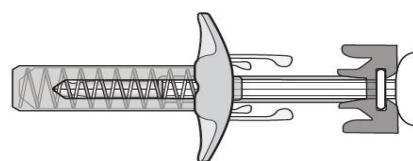
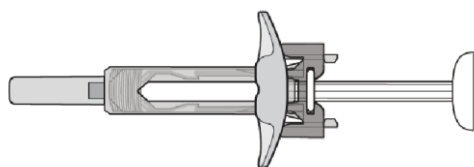
La caja no incluye (ver *Figura B*):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes



*Figura B: artículos que no se incluyen en la caja*

Ver “**4. Eliminación de jeringas usadas**” al final de estas instrucciones de uso. **Antes de la inyección**



*Figura C: el protector de aguja no está activado; Figura D: el protector de aguja está la jeringa está lista para usarse activado; no utilizar*

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- En esta configuración, el protector de aguja protector <b>NO ESTÁ ACTIVADO.</b></li> <li>- La jeringa está lista para usarse (ver <i>Figura C</i>).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En esta configuración, el de aguja <b>ESTÁ ACTIVADO.</b></li> <li>- <b>NO USAR</b> la jeringa (ver <i>Figura D</i>).</li> </ul> |
|---|--|

### Preparación de la jeringa

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque de la nevera el blíster que contiene la jeringa y déjelo sin abrir sobre la superficie de trabajo durante unos 15-30 minutos a fin de que alcance la temperatura ambiente. - Saque la jeringa del blíster.

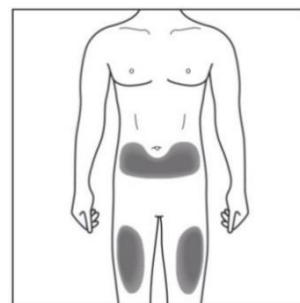
18/21

- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora a ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. No la use si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.
- No utilice la jeringa si está rota o si el protector de aguja está activado. Devuelva a la farmacia la jeringa y el envase que la contenía.
- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la jeringa. No utilice la jeringa una vez superada la fecha de caducidad.

**Si la jeringa no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.**

**1. Elección de la zona de inyección:**

- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver Figura E).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- No se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las



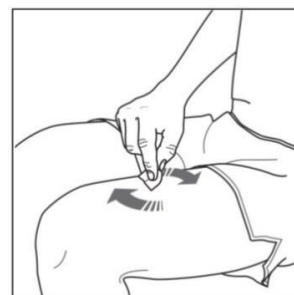
zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis,

NO se debe inyectar directamente en zonas con placas de *inyección* psoriasis.

*Figura E: elija la zona de*

**2. Limpieza de la zona de inyección:**

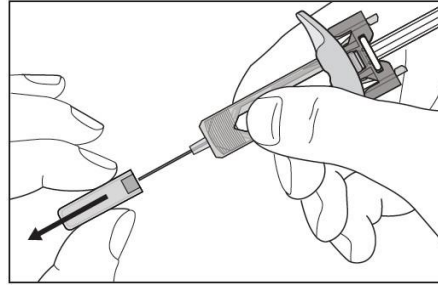
- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver *Figura F*). - No toque la zona limpia antes de la inyección.



*Figura F: limpie la zona de inyección*

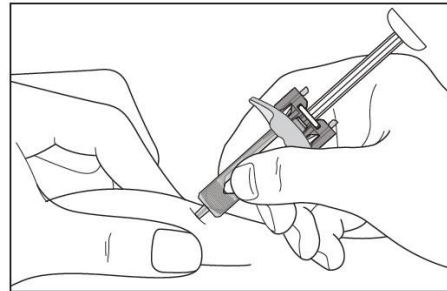
3. Administración de la inyección:

- Tire con cuidado de la cápsula de cierre de la aguja en posición recta para extraerla de la jeringa (ver *Figura G*).
- Deseche la cápsula de cierre.
- Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Es normal.



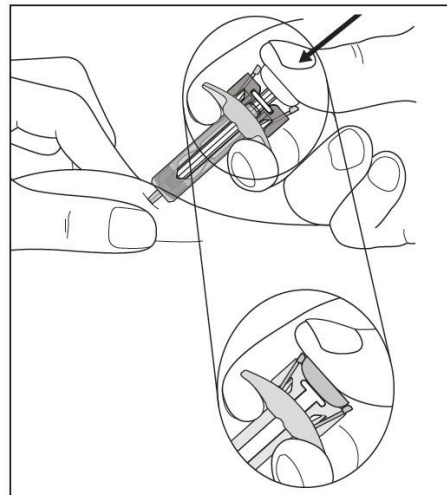
*Figura G: extraiga la cápsula de cierre de la aguja*

- Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (ver *Figura H*).
- Inserte la aguja en la piel tal como se muestra.
- Empuje la aguja hasta el fondo para asegurarse de que se pueda administrar todo el medicamento.



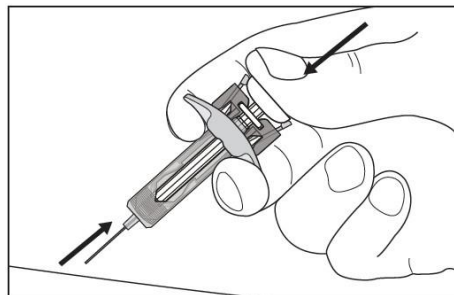
*Figura H: inserte la aguja*

- Sujete la jeringa tal como se muestra (ver *Figura I*).
- Presione lentamente el émbolo hasta que alcance el tope, de forma que el disco de empuje del émbolo quede totalmente entre las aletas del protector de aguja.
- Mantenga el émbolo presionado por completo mientras sujeta la jeringa sin que se mueva durante 5 segundos.



*Figura I: sujete la jeringa*

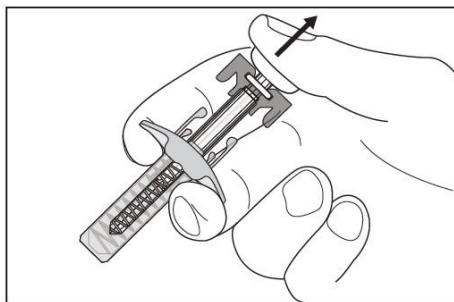
- **Mantenga el émbolo completamente presionado** mientras extrae con cuidado la aguja de la zona de inyección en posición recta y permite que salga de la piel (ver *Figura J*).



*Figura J: extraiga la aguja en posición recta*

- Suelte el émbolo lentamente y deje que el protector de seguridad de la aguja cubra automáticamente la aguja que queda al descubierto (ver *Figura K*).
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.

#### 4. Eliminación de jeringas usadas:



*Figura K: suelte el émbolo lentamente*

- Deseche la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las agujas ni las jeringas usadas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



**Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hyrimoz.**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****Hyrimoz®**  
**Adalimumab**  
**40 mg/0,8 ml**  
Solución inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

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

**1. QUÉ ES HYRIMOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Hyrimoz contiene el principio activo adalimumab, un medicamento que actúa sobre el sistema inmunitario (de defensa) de su organismo.

Hyrimoz está indicado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- artritis reumatoide,
- artritis idiopática juvenil poliarticular,
- artritis asociada a entesitis,
- espondilitis anquilosante
- espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante,
- artritis psoriásica,
- psoriasis,
- hidradenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa
- uveítis no infecciosa
- enfermedad Intestinal de Behcet

1/21

El principio activo de Hyrimoz, adalimumab, es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a una diana específica del organismo.

La diana de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que se encuentra en concentraciones elevadas en las enfermedades inflamatorias anteriormente descritas. Mediante la unión al TNF $\alpha$ , Hyrimoz bloquea su acción y disminuye la inflamación en dichas enfermedades.

**Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.

Hyrimoz se utiliza para tratar la artritis reumatoide en adultos. Si usted padece artritis reumatoide activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad tales como metotrexato. En caso de que dichos medicamentos no funcionen lo suficientemente bien, se le administrará Hyrimoz para tratar su artritis reumatoide.

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

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

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

**Artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis**

La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis asociada a entesitis son enfermedades inflamatorias de las articulaciones que normalmente aparecen por primera vez en la infancia.

Hyrimoz se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años y la artritis asociada a entesitis en niños entre 6 y 17 años. Los pacientes pueden haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, los pacientes recibirán Hyrimoz para tratar su artritis idiopática poliarticular o artritis asociada a entesitis.

**Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante**

La espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante son enfermedades inflamatorias que afectan a la columna vertebral.

Hyrimoz se utiliza en adultos para tratar dichas enfermedades. Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, será tratado

primero con otros medicamentos y si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hyrimoz para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

**Psoriasis en placas en adultos y niños**

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.

Hyrimoz se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. Hyrimoz también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para recibir medicamentos que se aplican sobre la piel o tratamiento con luz UV.

**Artritis psoriásica**

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

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

**Hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes**

La hidradenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria de la piel de larga duración y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus.

Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.

Hyrimoz se utiliza para tratar la hidradenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Hyrimoz puede reducir el número de nódulos y abscesos, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, recibirá Hyrimoz.

**Enfermedad de Crohn en adultos y niños**

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo.

Hyrimoz se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Hyrimoz para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

**Colitis ulcerosa**

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.

3/21

Hyrimoz se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si esos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le recetarán Hyrimoz para reducir los signos y los síntomas de su enfermedad.

**Uveítis no infecciosa en adultos y niños**

La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo. La inflamación produce una disminución de la visión y/o la presencia de moscas volantes en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Hyrimoz actúa reduciendo esta inflamación.

Hyrimoz se utiliza para tratar

- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo,
- niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

**Enfermedad Intestinal de Behcet**

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la enfermedad Intestinal de Behcet en pacientes con respuesta inadecuada a la terapia convencional.

**2. ANTES DE USAR HYRIMOZ No****usar Hyrimoz:**

- Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis, sepsis (intoxicación de la sangre) u otras infecciones oportunistas (infecciones poco habituales asociadas al debilitamiento del sistema inmunitario). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico (ver “Advertencias y precauciones”).
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver “Advertencias y precauciones”).

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de usar Hyrimoz.

Reacción alérgica

Si tiene una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Hyrimoz y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infección

Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo, una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Hyrimoz. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.



4/21

Con el tratamiento con Hyrimoz podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si disminuye la actividad de sus pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros organismos infecciosos poco habituales y sepsis (intoxicación de la sangre). En casos raros, estas infecciones pueden poner en peligro su vida. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar parar temporalmente el tratamiento con Hyrimoz.

#### Tuberculosis (TB)

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

#### Viajes/infección recurrente

Informe a su médico si ha residido o viajado por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis son frecuentes.

Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.

#### Virus de la hepatitis B

Informe a su médico si es usted portador del virus de la hepatitis B (VHB), si tiene infección activa por el VHB o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Adalimumab puede reactivar el VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación de la infección por el VHB puede poner en peligro su vida.

#### Edad superior a 65 años

Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Hyrimoz. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Hyrimoz. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

## Procedimientos dentales o cirugía

5/21

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

## Enfermedad desmielinizante

Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante (una enfermedad que afecta a la capa aislante que rodea los nervios, como la esclerosis múltiple), su médico decidirá si debe ser tratado o continuar en tratamiento con Hyrimoz. Informe inmediatamente a su médico si tiene síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

## Vacunas

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

## Insuficiencia cardiaca

Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. Si padece insuficiencia cardiaca leve y está en tratamiento con Hyrimoz, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardiaca. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

## Fiebre, moretones, sangrado o aspecto pálido

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

## Cáncer

En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con adalimumab u otros agentes que bloquean el TNF $\alpha$ . Las personas con artritis reumatoide de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma y leucemia (cáncer que afecta a las células de la sangre y a la médula ósea). Si está en tratamiento con Hyrimoz el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un

tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con adalimumab. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con los medicamentos azatioprina

6/21

o mercaptopurina. Informe a su médico si está tomando azatioprina o mercaptopurina con Hyrimoz.

Se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan adalimumab. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas zonas de piel dañada o si las marcas o zonas con daños existentes cambian de apariencia.

Se han producido casos de cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF $\alpha$ . Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF $\alpha$  es adecuado en su caso.

En raras ocasiones el tratamiento con Hyrimoz podría dar lugar a un síndrome tipo lupus. Contacte con su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor articular o cansancio.

#### **Niños y adolescentes**

- No administre Hyrimoz a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- No administre Hyrimoz a niños menores de 4 años con psoriasis pediátrica en placas o colitis ulcerosa pediátrica.
- No administre Hyrimoz a niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn pediátrica.
- No utilice la pluma precargada de 40 mg si están recomendadas dosis diferentes a 40 mg.

#### **Uso de Hyrimoz y otros medicamentos**

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

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

No debe utilizar Hyrimoz junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infección grave. No se recomienda combinar adalimumab y otros antagonistas del TNF con anakinra o abatacept, debido al posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

**Embarazo y lactancia**

- Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Hyrimoz.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.

7/21

- Hyrimoz debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.
- Según un estudio en embarazo, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido tratamiento con adalimumab durante el embarazo comparado con las madres con la misma enfermedad que no recibieron tratamiento con adalimumab. - Hyrimoz puede usarse durante la lactancia.
- Si utiliza Hyrimoz mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir una infección.
- Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Hyrimoz durante el embarazo antes de que el bebé reciba cualquier vacuna (para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”).

**Conducción y uso de máquinas**

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

**Hyrimoz contiene sodio**

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

**3. USO APROPIADO DE HYRIMOZ**

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

Hyrimoz se inyecta bajo la piel (vía subcutánea). Está solo disponible como pluma precargada de 40 mg. Por tanto, no es posible usar Hyrimoz en niños que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg. Si es necesaria dicha dosis, se deben usar otros medicamentos que contengan adalimumab.

**Adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante.**

La dosis normal en adultos con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única.

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

Si usted padece artritis reumatoide y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Hyrimoz, su médico puede decidir darle 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

### **Niños, adolescentes y adultos con artritis idiopática juvenil poliarticular**

*Niños, adolescentes y adultos desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más*

8/21

La dosis recomendada de Hyrimoz es 40 mg en semanas alternas.

### **Niños, adolescentes y adultos con artritis asociada a entesitis**

*Niños, adolescentes y adultos desde 6 años de edad con un peso de 30 kg o más* La dosis recomendada de Hyrimoz es 40 mg en semanas alternas.

### **Adultos con psoriasis**

La posología normal en adultos con psoriasis consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hyrimoz durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

### **Niños y adolescentes con psoriasis en placas**

*Niños y adolescentes desde 4 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Hyrimoz es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas.

### **Adultos con hidradenitis supurativa**

La pauta de dosificación habitual para la hidradenitis supurativa es de una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en el mismo día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, según se lo haya recetado su médico. Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

### **Adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 hasta 17 años de edad con un peso de 30 kg o más**

La dosis recomendada de Hyrimoz es una dosis inicial de 80 mg (como 2 inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

**Adultos con enfermedad de Crohn**

El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguidos de 40 mg en semanas alternas comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después y a partir de entonces 40 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

9/21

**Niños y adolescentes con enfermedad de Crohn**

*Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso menor de 40 kg*

No se debe usar la pluma precargada de Hyrimoz 40 mg en niños o adolescentes con enfermedad de Crohn que pesen menos de 40 kg, ya que no es posible administrar dosis de menos de 40 mg.

El régimen de dosificación habitual es de 40 mg de adalimumab inicialmente seguidos de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguida de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

*Niños y adolescentes desde 6 hasta 17 años de edad con un peso de 40 kg o más*

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguidos de 40 mg dos semanas después. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguida de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

**Adultos con colitis ulcerosa**

La posología normal de Hyrimoz en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguidos de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg) dos semanas después y, a continuación, 40 mg cada dos semanas. Si esa dosis no funciona lo suficientemente bien, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

**Adultos con uveítis no infecciosa**

La dosis habitual en adultos con uveítis no infecciosa es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Hyrimoz durante el tiempo que le haya indicado su médico.

En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune. Hyrimoz también se puede administrar sólo.

**Niños y adolescentes desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa** *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso menor de 30 kg*

10/21

La dosis habitual de adalimumab es de 20 mg en semanas alternas junto con metotrexato. Su médico también puede prescribir una dosis inicial de 40 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

*Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más*

La dosis habitual de Hyrimoz es de 40 mg en semanas alternas junto con metotrexato. Su médico también puede prescribir una dosis inicial de 80 mg, que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

**Adultos con enfermedad Intestinal de Behcet**

La posología habitual de Hyrimoz en enfermedad Intestinal de Behcet es una dosis inicial de 160 mg, seguida por 80 mg a las dos semanas. Luego de 4 semanas de la dosis inicial, la dosis es de 40 mg cada dos semanas.

**Forma de administración**

Hyrimoz se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

**Las instrucciones detalladas sobre cómo inyectar Hyrimoz figuran en la sección 7, "Instrucciones de uso".****Si utiliza más Hyrimoz del que debe**

Si accidentalmente se inyecta Hyrimoz con más frecuencia de la que debe, llame a su médico o farmacéutico y explíqueles que ha tomado más de lo necesario. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247 **Hospital**

**A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

**Si olvidó usar Hyrimoz**

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

La decisión de dejar de usar Hyrimoz debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras parar el tratamiento.

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

11/21



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

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

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

- signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar, sensación de debilidad, cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos, como hormigueo, entumecimiento, visión doble, debilidad en brazos o piernas;
- signos de un cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, moretones, hemorragias y palidez.

Los siguientes efectos adversos se han observado con adalimumab:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (de vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;

- 
- 
-

- 
- 
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel; reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional); deshidratación; cambios de humor (incluyendo depresión);

12/21

- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- 
- 
-

- 
- 
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

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

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye); infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral); infecciones del ojo; infecciones bacterianas;

13/21

- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso); cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis); - vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
  - ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;

- 
- 
-

- 
- 
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia; - inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca; fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón); perforación intestinal (agujero en la pared del intestino); hepatitis (inflamación del hígado);

14/21

-  
-  
-

- 
- 
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B; hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura.
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).
- aumento de peso (para la mayoría de los pacientes, el aumento de peso fue reducido).

Algunos efectos adversos observados en los ensayos clínicos con adalimumab no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas; - aumento de lípidos en sangre; - enzimas hepáticas altas.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre; - presencia de autoanticuerpos en sangre; - bajo nivel de potasio en sangre.

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

15/21

valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

## **5. CONSERVACIÓN DE HYRIMOZ**

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. No Agitar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hyrimoz a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo máximo de 14 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 14 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera, y la fecha después de la cual debe desecharla.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL Fórmula**

Cada pluma precargada (SensoReady) de Hyrimoz 40 mg/0,8 ml contiene:

Adalimumab ..... 40 mg

Excipientes: Acido adípico 2,69 mg; ácido cítrico monohidrato 0,206 mg; cloruro de sodio 4,93 mg; manitol 9,6 mg; polisorbato 80 0,8 mg; hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. pH; agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

### **Presentaciones**

Hyrimoz 40 mg/0,8 ml: Envases conteniendo 2 plumas precargadas (SensoReady)

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59269

Elaborado en:

**Sandoz GmbH – Schafftenau site**

Biochemiestrasse 10

6336 Langkampfen, Tirol, Austria

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111 [www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: noviembre 2021 (CDS V03 05/2021)

Aprobado por Disposición N°

16/21

### Instrucciones de uso

Para ayudar a evitar posibles infecciones y garantizar un uso correcto del medicamento, es importante que siga estas instrucciones.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar Hyrimoz. Su profesional sanitario le debe enseñar a preparar e inyectar de forma correcta Hyrimoz con la pluma precargada antes de usarlo por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte con su profesional sanitario.

### Su pluma precargada SensoReady de un solo uso de Hyrimoz

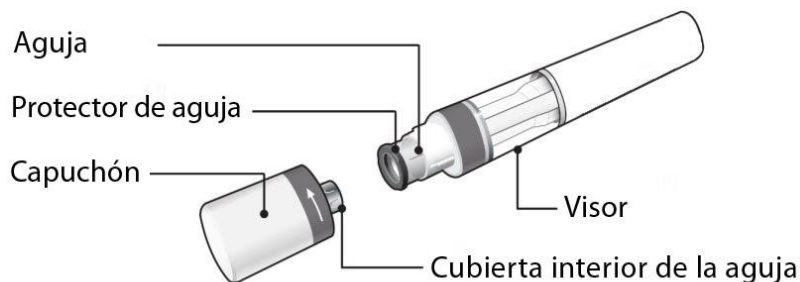


Figura A: piezas de la pluma SensoReady de Hyrimoz

En la Figura A se muestra la pluma una vez retirada la cápsula de cierre. **No** retire la cápsula de cierre hasta que esté listo para administrar la inyección.

### Es importante que:

- **No abra** la caja exterior hasta que esté listo para usar la pluma.
- **No use** la pluma si el precinto de la caja exterior o el precinto de seguridad de la pluma están rotos.
- **No deje nunca** la pluma sin vigilancia en lugares en los que otras personas podrían manipularla.
- **No agite** la pluma.
- Si se le cae la pluma, **no la utilice** si presenta daños o si cayó con la cápsula de cierre de la aguja quitado.
- Para que la inyección resulte más cómoda, inyecte Hyrimoz 15–30 minutos después de sacarlo de la nevera.
- Deseche la pluma usada de forma inmediata después de usarla. **No reutilice la pluma.** Ver “4. Eliminación de plumas usadas” al final de estas instrucciones de uso.

### Conservación de la pluma

- Conserve la pluma en la caja en una nevera, entre 2°C y 8°C.
- Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar Hyrimoz a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un periodo máximo de 14 días (asegúrese de protegerlo de la luz). Una vez que se ha sacado de la nevera para almacenarla a temperatura ambiente, la pluma precargada **se debe usar en los siguientes 14 días o desecharse**, incluso si se vuelve a meter más tarde en la nevera. Debe anotar la fecha en la que retiró la pluma precargada de la nevera y la fecha después de la cual debe desecharla.

- Mantenga la pluma en el embalaje original hasta que esté listo para usarla a fin de protegerla de la luz.
- No someta a la pluma a calor o frío extremos.
- No congelar la pluma.

**Mantenga Hyrimoz y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### ¿Qué se necesita para la inyección?

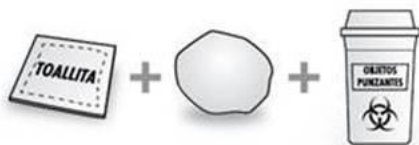
Coloque los siguientes artículos sobre una superficie limpia y plana.

La caja incluye:

- Plumaz/s SensoReady precargada/s de Hyrimoz (ver *Figura A*). Cada pluma contiene 40 mg/0,8 ml de Hyrimoz.

La caja no incluye (ver *Figura B*):

- Toallita humedecida en alcohol
- Algodón o gasa
- Contenedor para desechar objetos punzantes



*Figura B: artículos que no se incluyen en la caja*

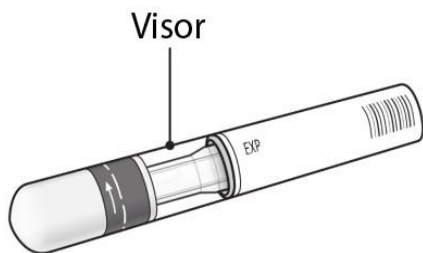
Ver “8. Eliminación de plumas usadas” al final de estas instrucciones de uso.

### Antes de la inyección

#### Preparación de la pluma

- Para que la inyección resulte más cómoda, saque la pluma de la nevera entre 15 y 30 minutos antes de inyectar Hyrimoz a fin de que alcance la temperatura ambiente.
- Mire a través del visor. La solución debe ser incolora a ligeramente amarillenta, así como transparente a ligeramente opalescente. **No la use** si observa partículas o cambios de color. Si le preocupa el aspecto de la solución, consulte a su farmacéutico.





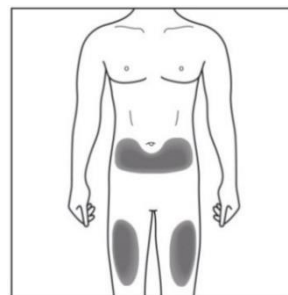
*Figura C: comprobaciones de seguridad antes de la inyección*

- Mire la fecha de caducidad (CAD) en la pluma. No utilice la pluma una vez superada la fecha de caducidad.
- No la utilice si el precinto de seguridad se ha roto.

**Si la pluma no supera alguna de las comprobaciones anteriores, contacte con su farmacéutico.**

**1. Elección de la zona de inyección:**

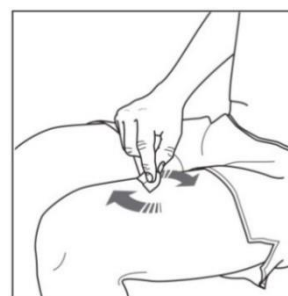
- La zona de inyección recomendada es la parte delantera de los muslos. También se puede administrar en la parte inferior del abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo (ver *Figura D*).
- Elija una zona diferente cada vez que se autoadministre una inyección.
- No se inyecte nunca en zonas donde la piel esté dolorida, contusionada, enrojecida, descamada o endurecida. Evite las zonas con cicatrices o marcas extensas. Si padece psoriasis, **NO** debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis.



*Figura D: elija la zona de se debe inyectar directamente en zonas con placas de psoriasis. inyección*

**2. Limpieza de la zona de inyección:**

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol realizando movimientos circulares. Espere a que se seque antes de administrar la inyección (ver *Figura E*).
- No toque la zona limpia antes de la inyección.

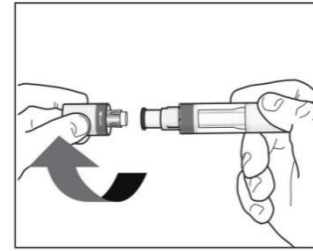


*Figura E: limpie la zona de inyección*

19/21

**3. Extracción de la cápsula de cierre de la pluma:**

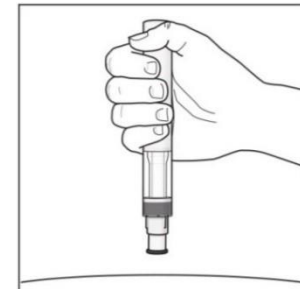
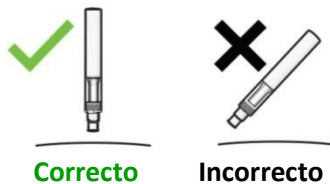
- No retire la cápsula de cierre hasta que esté listo para utilizar la pluma.
- Extraiga la cápsula de cierre girándola en la dirección de las flechas (ver *Figura F*).
- Una vez extraída, tire la cápsula de cierre. **No intente volver a colocarla.**
- Utilice la pluma en los 5 minutos siguientes a la extracción de la cápsula de cierre.
- Es posible que vea unas cuantas gotas de líquido saliendo de la aguja. Es normal. *de cierre*



*Figura F: extraiga la cápsula*

**4. Sujeción de la pluma:**

- Sujete la pluma formando un ángulo de 90 grados con respecto a la zona limpia de inyección (ver *Figura G*).



*Figura G: sujete la pluma*

**Inyección**

**Antes de la inyección, lea lo siguiente:**

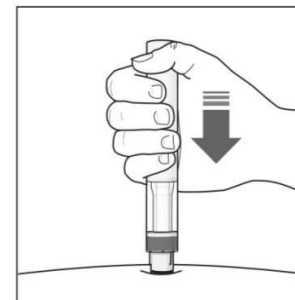
Durante la inyección, oirá **2 fuertes clics**:

- El **primer clic** indica que la inyección ha **comenzado**.
- Varios segundos más tarde, un **segundo clic** indicará que la inyección **casi** ha finalizado.

Debe seguir sujetando la pluma con firmeza contra la piel hasta que vea que un **indicador verde** ocupa todo el visor y se deja de mover.

**5. Comienzo de la inyección:**

- Presione la pluma con firmeza contra la piel para comenzar la inyección (ver *Figura H*).
- El **primer clic** indica que la inyección ha comenzado.
- **Siga sujetando** la pluma con firmeza contra la piel.
- El **indicador verde** muestra el avance de la inyección.

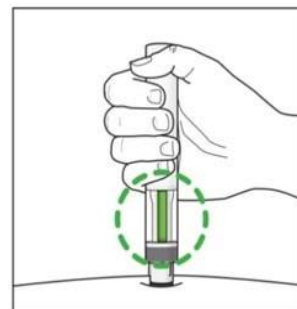


*Figura H: comience la inyección*

20/21

**6. Finalización de la inyección:**

- Espere hasta oír el **segundo clic**, que indica que la inyección **casi** ha terminado.
- Compruebe que el **indicador verde** ha ocupado todo el visor y ha dejado de moverse (ver *Figura I*).
- A continuación, puede extraer la pluma.

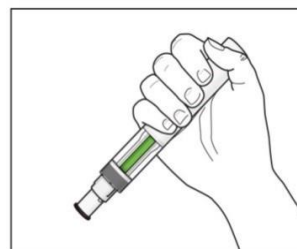


*Figura I: termine la inyección*

**Después de la inyección**

**7. Compruebe que el indicador verde ocupa todo el visor (ver *Figura J*):**

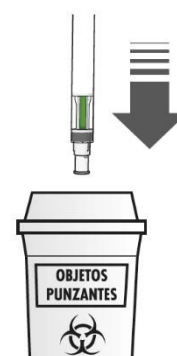
- Esto significa que el medicamento se ha administrado. Contacte con su médico si no se ve el indicador verde.
- Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección. Puede presionar un algodón o gasa contra dicha zona durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si es necesario, puede cubrirla con un pequeño apósito adhesivo.



*Figura J: compruebe el indicador verde*

**8. Eliminación de plumas usadas:**

- Deseche las plumas usadas en un contenedor para desechar objetos punzantes (precintable y resistente a los pinchazos). Por su salud y su seguridad y las de los demás, no se deben reutilizar nunca las plumas usadas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



**Si tiene alguna pregunta, consulte con un médico, farmacéutico o enfermero que esté familiarizado con Hyrimoz.**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACION PARA EL PACIENTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 47 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.03.16 17:09:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.16 17:09:46 -03:00