

PROYECTO DE PROSPECTO

AMGEVITA™ ADALIMUMAB 50 mg/ml

20 mg/0,4 mL Solución para inyección en jeringa prellenada
40 mg/0,8 mL Solución para inyección en jeringa prellenada
40 mg/0,8 mL Solución para inyección en autoinyector prellenado (SureClick)
Para administración subcutánea

Elaborado en los Estados Unidos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada (PFS) de 20 mg/0,4 mL contiene:

Adalimumab 20 mg; Excipientes: Ácido acético glacial 0,24 mg, Sacarosa 36 mg, Polisorbato 80 0,4 mg, Hidróxido de sodio para ajuste de pH, Agua para inyectables cs

Cada jeringa prellenada (PFS) o autoinyector prellenado de 40 mg/0,8 mL contiene:

Adalimumab 40 mg; Excipientes: Ácido acético glacial 0,48 mg, Sacarosa 72 mg, Polisorbato 80 0,8 mg, Hidróxido de sodio para ajuste de pH, Agua para inyectables cs

AMGEVITA es una solución transparente de incolora a ligeramente amarillenta.

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

DATOS CLÍNICOS

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Artritis reumatoidea

AMGEVITA en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

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

AMGEVITA reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejora el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

AMGEVITA en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años de edad que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la

PROYECTO DE PROSPECTO

enfermedad (FAME). AMGEVITA 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 farmacodinámicas). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años de edad.

Artritis asociada a entesitis

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

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

Psoriasis

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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)

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

Enfermedad de Crohn

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

AMGEVITA 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, un

PROYECTO DE PROSPECTO

corticoesteroide, y un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

AMGEVITA 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 a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Uveítis

AMGEVITA está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia, 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 resulta inapropiado.

Uveítis pediátrica

AMGEVITA 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.

FARMACOLOGIA

Propiedades farmacodinámicas

AMGEVITA es un medicamento biosimilar.

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 nM a 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 reumatoidea. 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

PROYECTO DE PROSPECTO

colon, incluyendo una reducción significativa en la expresión del TNF- α . Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de cicatrización de la mucosa en pacientes tratados con adalimumab.

Datos de eficacia de AMGEVITA**Estudio comparativo entre AMGEVITA y el adalimumab de referencia en artritis reumatoidea (AR) (Estudio 1 de ABP 501 en AR)**

La eficacia y seguridad de AMGEVITA en comparación con el adalimumab de referencia fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, con control activo, doble ciego en pacientes ≥ 18 años de edad con artritis reumatoidea activa diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, con sus siglas en inglés) / Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, con sus siglas en inglés) del año 2010. Los pacientes presentaban AR de al menos 3 meses de duración y al menos 6 articulaciones inflamadas y 6 articulaciones sensibles con VSG o PCR elevadas al momento de ingreso al estudio. Los pacientes eran positivos para el factor reumatoide o anti-péptido cíclico citrulinado. El estudio evaluó 526 pacientes que presentaban respuesta inadecuada a dosis de entre 7,5 mg y 25 mg de MTX. Los pacientes recibieron 40 mg de AMGEVITA o del adalimumab de referencia por vía subcutánea cada dos semanas por hasta 22 semanas.

Respuesta clínica

En la Tabla 1 se muestra el porcentaje de pacientes tratados con AMGEVITA que alcanzaron ACR 20 en la semana 24 en el Estudio 1 de ABP 501 en AR. El cociente de riesgos (CR) del criterio de valoración primario ACR 20 se encontró dentro del margen de equivalencia preestablecido y demostró equivalencia clínica entre AMGEVITA y el adalimumab de referencia.

Tabla 1. Respuestas clínicas en el Estudio 1 de ABP 501 en AR (porcentaje de pacientes)

	AMGEVITA (24 semanas)	Adalimumab de referencia (24 semanas)
ACR 20	74,6%	72,4%

En la semana 24, el 74,6% (194/260) de los pacientes en el grupo con AMGEVITA y el 72,4% (189/261) de los pacientes en el grupo con el adalimumab de referencia cumplieron los criterios de respuesta ACR 20. El CR de ACR 20 entre AMGEVITA y adalimumab de referencia fue 1,039 con intervalo de confianza bilateral (IC) del 90% (0,954; 1,133). El IC del 90% se encontró dentro del margen de equivalencia preestablecido. La diferencia de riesgo (DR) de ACR 20 entre AMGEVITA y el adalimumab de referencia fue 2,604% con intervalo de confianza (IC) bilateral del 90% (-3,728%, 8,936%). Por lo tanto, se demostró la equivalencia clínica entre AMGEVITA y el adalimumab de referencia.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para el Estudio 1 de ABP 501 en AR. Los cocientes de respuesta ACR y la mejoría en todos los componentes de respuesta ACR evidencian la ausencia de diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos en la semana 24.

Tabla 2. Componentes de la respuesta ACR

Parámetro (mediana)	AMGEVITA^a N = 264		Adalimumab de referencia^a N = 262	
	Línea de base	Semana 24	Línea de base	Semana 24
Número de	21,0	4,0	20,5	4,0

PROYECTO DE PROSPECTO

Parámetro (mediana)	AMGEVITA ^a N = 264		Adalimumab de referencia ^a N = 262	
	Línea de base	Semana 24	Línea de base	Semana 24
articulaciones sensibles (0 - 68)				
Número de articulaciones inflamadas (0 a 66)	12,0	2,0	12,0	2,0
Valoración global por el médico ^b	7,0	2,0	7,0	2,0
Valoración global por el paciente ^b	7,0	3,0	7,0	3,0
Dolor ^c	60,0	19,0	65,0	21,0
Índice de discapacidad (HAQ) ^d	1,5	1,0	1,5	0,9
PCR (mg/L)	6,1	3,0	7,6	3,0

^a 40 mg administrados cada dos semanas

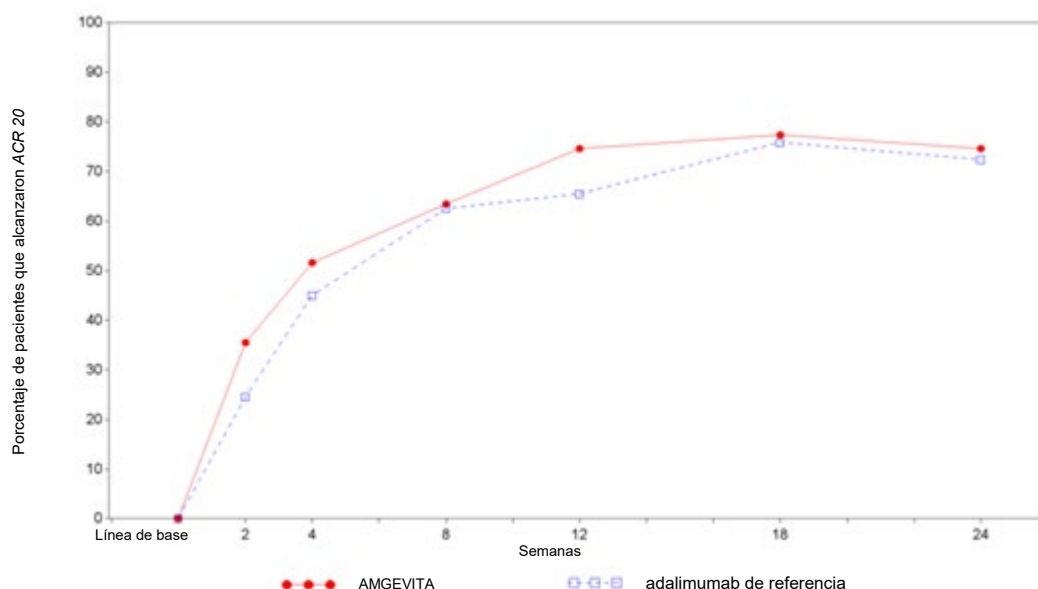
^b Escala visual análoga; 0 = el mejor, 10 = el peor

^c Escala de dolor; 0 = sin dolor; 100 = dolor severo

^d El índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud; 0 = el mejor, 3 = el peor, mide la capacidad del paciente de realizar las siguientes actividades: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, sujetar, mantener la higiene y realizar actividades habituales

En la Figura 1 se presenta el comportamiento de la respuesta ACR 20 con respecto al tiempo.

Figura 1. Estudio 1 de ABP 501 en AR, respuestas ACR 20 con AMGEVITA y el adalimumab de referencia durante 24 semanas



Estudio comparativo entre AMGEVITA y el adalimumab de referencia en psoriasis en placas (Ps) (Estudio 1 de ABP 501 en Ps)

La eficacia y seguridad de AMGEVITA fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, con control activo, doble ciego en 350 pacientes ≥ 18 años de edad con psoriasis en placas (Ps) moderada a severa que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia. Los pacientes presentaban Ps moderada a severa de al menos 6 meses de duración, área de superficie corporal (ASC) \geq

PROYECTO DE PROSPECTO

10% e Índice de Severidad y Extensión de la Psoriasis (PASI, con sus siglas en Inglés) ≥ 12 al momento de ingreso al estudio. Los pacientes recibieron AMGEVITA o el adalimumab de referencia a una dosis de carga inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea (SC) el día 1 de la semana 1; seguidos de dosis de 40 mg por vía SC cada dos semanas, iniciando una semana después de la dosis de carga. El porcentaje de mejoría del PASI desde la línea de base se midió y comparó con el adalimumab de referencia (ver Tabla 3); se encontró dentro del margen de equivalencia preestablecido, lo que demuestra la equivalencia clínica entre AMGEVITA y el adalimumab de referencia.

Tabla 3. Resultados para eficacia en la Semana 16 en el Estudio 1 de ABP 501 en Ps

	AMGEVITA N = 175	Adalimumab de referencia N = 175
% de mejoría del PASI con respecto a la línea de base	80,91	83,06

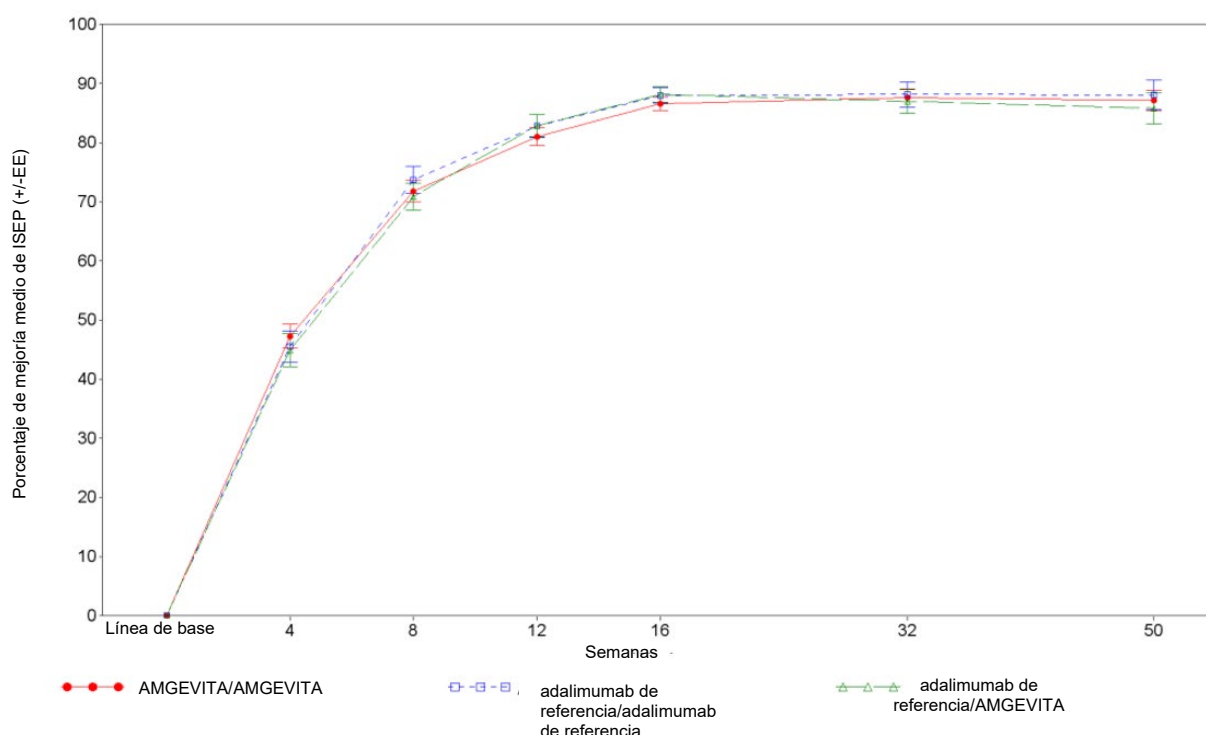
El criterio de valoración primario fue el porcentaje de mejoría del PASI con respecto a la línea de base hasta la semana 16. En la semana 16, el porcentaje de mejoría del PASI con respecto a la línea de base fue 80,9 en el grupo con AMGEVITA y 83,1 en el grupo con el adalimumab de referencia. La diferencia de las medias por mínimos cuadrados (MC) del porcentaje de mejoría del PASI con respecto a la línea de base hasta la semana 16 entre AMGEVITA y el adalimumab de referencia fue -2,18 con IC del 95% bilateral (-7,39; 3,02). El IC del 95% se encontró dentro del margen de equivalencia preestablecido, lo que demuestra la equivalencia clínica de AMGEVITA y el adalimumab de referencia.

Después de que los pacientes con respuesta PASI 50 (mejoría de 50% o más) se volvieron a asignar de forma aleatoria en la semana 16 para continuar el estudio, se observaron resultados similares en la semana 50 (final del estudio), donde el porcentaje medio de mejoría del PASI desde la línea de base fue similar entre los grupos de tratamiento: grupo AMGEVITA/AMGEVITA 87,16, grupo adalimumab de referencia/adalimumab de referencia 88,11 y el grupo adalimumab de referencia/AMGEVITA 85,82.

En la Figura 2 se muestra el porcentaje medio de mejoría del PASI con respecto a la línea de base durante el estudio.

PROYECTO DE PROSPECTO

Figura 2. Porcentaje medio de mejoría del PASI con respecto a la línea de base durante la duración del Estudio 1 de ABP 501 en Ps



Inmunogenicidad

Los anticuerpos anti-adalimumab pueden desarrollarse durante el tratamiento con adalimumab. La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con una mayor eliminación y una menor eficacia de adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la aparición de eventos adversos.

Datos de artritis reumatoidea (AR) (Estudio 1 de ABP 501 en AR) con AMGEVITA

Las diferencias en la metodología de ensayo para la medición de la inmunogenicidad no permiten la comparación directa de las tasas de inmunogenicidad de AMGEVITA y adalimumab u otros biológicos en estudios diferentes. En el Estudio 1 de ABP 501 en AR, se determinó la actividad de unión de los anticuerpos anti-medamento (ADA, por sus siglas en Inglés) a partir de un inmunoensayo de puente y la actividad neutralizante de los ADA se determinó a partir de un bioensayo basado en células.

Los pacientes en el Estudio 1 de ABP 501 en AR se sometieron a pruebas para detectar anticuerpos contra adalimumab y AMGEVITA en diferentes puntos de tiempo, durante el periodo de estudio de 26 semanas. La incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión fue 38,3% (101/264) en el grupo con AMGEVITA y 38,2% (100/262) en el grupo con adalimumab. La incidencia de desarrollo de anticuerpos neutralizantes fue 9,1% (24/264) en el grupo con AMGEVITA y 11,1% (29/262) en el grupo con adalimumab. Con base a los datos del Estudio 1 de ABP 501 en AR se encuentra que el perfil de inmunogenicidad de AMGEVITA es similar al de adalimumab.

Datos de psoriasis (Ps) (estudio 1 de ABP 501 en Ps) con AMGEVITA

Las diferencias en la metodología de ensayo para medir inmunogenicidad impiden la comparación directa de inmunogenicidad entre AMGEVITA y adalimumab u otros biológicos en diferentes estudios. En el Estudio 1 de ABP 501 en Ps, se determinó la actividad de unión de los

PROYECTO DE PROSPECTO

ADA (por sus siglas en inglés) a partir de un inmunoensayo de puente y la actividad neutralizante de los ADA se determinó a partir de un bioensayo basado en células.

Los pacientes en el Estudio 1 de ABP 501 en Ps se sometieron a pruebas para detectar anticuerpos contra adalimumab y AMGEVITA en diferentes puntos de tiempo durante el estudio de 52 semanas. La incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante todo el estudio fue 68,4% (104/152) en el grupo AMGEVITA/AMGEVITA, 74,7% (59/79) en el grupo adalimumab/adalimumab y 72,7% (56/77) en el grupo adalimumab/AMGEVITA. La incidencia de desarrollo de anticuerpos neutralizantes fue 13,8% (21/152) en el grupo AMGEVITA/AMGEVITA, 20,3% (16/79) en el grupo adalimumab/adalimumab y 24,7% (19/77) en el grupo adalimumab/AMGEVITA. El grupo adalimumab/AMGEVITA refleja datos para pacientes que recibieron tanto adalimumab como AMGEVITA antes y después del cambio de los pacientes con adalimumab a AMGEVITA. Los perfiles de seguridad e inmunogenicidad de los pacientes que cambiaron de adalimumab a AMGEVITA son comparables a los de los pacientes que continuaron con adalimumab hasta completar el estudio (semana 52).

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 clearance osciló en el rango de 11 a 15 mL/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la vida media promedio de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoidea, oscilaron entre el 31%-96 % de las plasmáticas.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas en pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado estacionario fue aproximadamente 5 µg/mL (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 µg/mL (con metotrexato concomitante). Los niveles mínimos de adalimumab en suero en estado estacionario aumentaron aproximadamente proporcionalmente con la dosis después de la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg cada dos semanas y cada semana.

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la semana 20 a la 48) fue 5,6 ± 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 de edad y un peso inferior a 15 kg dosificados con 24 mg/m² de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue 6,0 ± 6,1 µg/mL (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y 7,9 ± 5,6 µg/mL (71,2% CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m² (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años de edad 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

En pacientes 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 μ g/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 μ g/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 semanal.

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas de adalimumab de aproximadamente 5,5 μ g/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 de adalimumab de aproximadamente 12 μ g/mL durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 μ g/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 o 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 mínima de adalimumab en suero alcanzada en la semana 4 fue $15,7 \pm 6,6$ μ g/mL para pacientes \geq 40 kg (160/80 mg) y $10,6 \pm 6,1$ μ 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 mínima de adalimumab en la semana 52 fue de $9,5 \pm 5,6$ μ g/mL para el grupo de la dosis estándar y $3,5 \pm 2,2$ μ g/mL para el grupo de dosis bajas. Se mantuvo la media de las concentraciones mínimas 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

PROYECTO DE PROSPECTO

concentraciones séricas de adalimumab en la semana 52 fueron $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/mL}$ (40/20 mg semanalmente) y $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/mL}$ (20/10 mg semanalmente).

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

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

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

La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo utilizando el modelo farmacocinético de población y la simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis asociada a 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 predecidas 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 $\geq 40 \text{ kg}$ con EC y CU).

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

Basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con Artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) 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 del 95 % 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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

PROYECTO DE PROSPECTO

niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

La farmacocinética de AMGEVITA es similar a la del adalimumab de referencia (conocido con la marca comercial Humira®).

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 *Cynomolgus* 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.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con AMGEVITA debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para AMGEVITA. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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

Posología

Artritis reumatoidea

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con AMGEVITA. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas.

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

Los datos disponibles de adalimumab sugieren que la respuesta clínica usualmente 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

Interrupción del tratamiento

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

Cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con AMGEVITA tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se debe obtener 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 AMGEVITA 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, por lo general, se logra dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido durante este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de AMGEVITA para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg 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 tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

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

Hidradenitis supurativa

La posología recomendada de AMGEVITA 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 o 80 mg cada dos semanas (dos inyecciones de 40 mg el mismo día). Se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con AMGEVITA, si es necesario. Durante el tratamiento con AMGEVITA 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 las 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan presentado mejoría en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir AMGEVITA 40 mg semanalmente o 80 mg cada dos semanas (ver Propiedades farmacodinámicas).

PROYECTO DE PROSPECTO

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento a largo plazo (ver Propiedades farmacodinámicas).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de AMGEVITA 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 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (dos inyecciones de 40 mg el mismo 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 AMGEVITA y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar AMGEVITA. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con AMGEVITA 40 mg cada dos semanas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis de AMGEVITA 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 debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de AMGEVITA 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 2 inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

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

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

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con AMGEVITA no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de AMGEVITA 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

PROYECTO DE PROSPECTO

en monoterapia. El tratamiento con AMGEVITA se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con AMGEVITA.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia de la función renal y/o hepática

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

Población pediátrica

AMGEVITA únicamente está disponible en 20 mg y 40 mg jeringa prellenada y 40 mg autoinyector prellenado. No es posible administrar AMGEVITA en pacientes pediátricos que requieran menos de una dosis completa de 20 mg o 40 mg. En el caso que sea necesario una dosis alternativa, deben ser usados otros productos de adalimumab que permitan esa opción.

Artritis idiopática juvenil

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

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). AMGEVITA se administra en semanas alternas mediante una inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de AMGEVITA para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del paciente	Régimen de dosificación
10 kg to < 30 kg	20 mg cada dos semanas
≥ 30 kg	40 mg cada dos semanas

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

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

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). AMGEVITA se administra en semanas alternas mediante una inyección por vía subcutánea.

Tabla 5. Dosis de AMGEVITA para Pacientes con Artritis Asociada a Entesitis

Peso del paciente	Régimen de dosificación
15 kg to < 30 kg	20 mg cada dos semanas
≥ 30 kg	40 mg cada dos semanas

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). AMGEVITA se administra mediante una inyección por vía subcutánea.

Tabla 6. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placas

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

La continuación del tratamiento por más 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 AMGEVITA, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

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

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

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 AMGEVITA en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

La dosis recomendada de AMGEVITA 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 AMGEVITA 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de la 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 AMGEVITA. Durante el tratamiento con AMGEVITA se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 7). AMGEVITA se administra mediante una inyección por vía subcutánea.

Tabla 7. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn

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

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:

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

El tratamiento continuado debe ser cuidadosamente reconsiderado en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

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

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de AMGEVITA para pacientes con colitis ulcerosa de 6 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 8). AMGEVITA se administra mediante inyección subcutánea.

PROYECTO DE PROSPECTO

Tabla 8. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Colitis Ulcerosa

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de Mantenimiento Comienza en la Semana 4*
< 40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg) 	40 mg cada dos semanas
≥ 40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) 	80 mg cada dos semanas

* Los pacientes pediátricos que cumplen 18 años durante el tratamiento con AMGEVITA deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

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

El uso de AMGEVITA en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante. AMGEVITA puede estar disponible en distintas dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de AMGEVITA en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 9). AMGEVITA se administra mediante una inyección por vía subcutánea.

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

Table 9. Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Uveitis

Peso del paciente	Régimen de dosificación
< 30 kg	20 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato
≥ 30 kg	40 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie el tratamiento con AMGEVITA, 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 el tratamiento de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de AMGEVITA en niños menores de 6 años de edad (ver Sección Propiedades farmacocinéticas).

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

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Método de administración

AMGEVITA se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto interno del envase comercial.

Las presentaciones disponibles son el autoinyector con 40 mg y las jeringas prellenadas con 20 mg y 40 mg de adalimumab para que los pacientes se puedan administrar una dosis completa de 20 mg o 40 mg de adalimumab.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en la Sección Composición Cualitativa y Cuantitativa.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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 controlados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con AMGEVITA. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, el control se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA deben ser estrechamente controlados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 fatales asociados con estas infecciones.

PROYECTO DE PROSPECTO

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 AMGEVITA, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se 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 AMGEVITA (ver Contraindicaciones).

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

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

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

Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con AMGEVITA 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 (por ejemplo tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con AMGEVITA.

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 origina retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias fatales.

Se debe considerar 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 AMGEVITA. El diagnóstico y la administración del tratamiento antifúngico empírico en estos

PROYECTO DE PROSPECTO

pacientes se debe realizar en consulta 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 fatal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar un tratamiento con AMGEVITA. 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 recomienda controlar 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 AMGEVITA. No existen datos suficientes acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con AMGEVITA e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

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

Caucho natural

El capuchón de la aguja del autoinyector está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoidea 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de adalimumab 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 la post-comercialización 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 reumatoidea 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 fatales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad), incluyendo adalimumab durante la post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros usualmente 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 AMGEVITA debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con AMGEVITA (ver Reacciones adversas).

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

En todos los pacientes, y particularmente 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 AMGEVITA. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab (ver Reacciones adversas).

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 examinar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con

PROYECTO DE PROSPECTO

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 clínicamente significativas (por ejemplo 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 (por ejemplo fiebre persistente, moretones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con AMGEVITA. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con AMGEVITA.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoidea 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.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se actualicen con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con AMGEVITA.

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

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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 AMGEVITA y anakinra (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

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 AMGEVITA 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 fatal. Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver sección Vacunas más arriba.

Excipientes con efecto conocido

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoidea, 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, aumento del clearance y redujo la eficacia de adalimumab (ver Propiedades farmacodinámicas).

La administración conjunta de AMGEVITA y anakinra no está recomendada (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo "Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF").

La administración conjunta de AMGEVITA y abatacept no está recomendada (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo "Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF").

PROYECTO DE PROSPECTO

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con AMGEVITA.

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 reumatoidea (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que termina con, al menos, un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7%) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8%) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustado 1,31, IC del 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5%) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14, IC del 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 (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. AMGEVITA 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 administrados a 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, AMGEVITA puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

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 reumatoidea 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 AMGEVITA, 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 reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización y se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia en la Tabla 10: 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 pueden 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 Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas, aparece un asterisco (*) en la columna COS.

PROYECTO DE PROSPECTO

Tabla 10. Reacciones adversas

Clasificación de Órganos del Sistema	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 herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), Infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, Fascitis necrotizante y herpes zoster), Infección de oídos, Infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), Infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), Infecciones fúngicas, Infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), Infecciones bacterianas, Infecciones oculares, Diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), Neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, Neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), Melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T1), Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis),

PROYECTO DE PROSPECTO

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
		Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, Alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , Vasculitis
	Raras	Anafilaxia ¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
	Frecuentes	Hipopotasemia, Incremento de ácido úrico, Sodio plasmático anormal, Hipocalcemia, Hiperglucemia, Hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión), Ansiedad, Insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), Migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , Temblor, Neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, Conjuntivitis, Blefaritis, Hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, Tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹⁾ , Arritmia, Insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardiaco

PROYECTO DE PROSPECTO

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
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 ¹⁾ , Enfermedad pulmonar intersticial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Neumonitis, Efusión pleural ¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹⁾ .
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 ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, Esteatosis hepática, Incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, Reactivación de la hepatitis B ¹⁾ Hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Fallo hepático ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , Urticaria, Moratones (incluyendo púrpura), Dermatitis (incluyendo eccema), Onicoclasia, Hiperhidrosis, Alopecia ¹⁾ , Prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, Cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , Angioedema ¹⁾ , Vasculitis cutánea ¹⁾

PROYECTO DE PROSPECTO

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
		Reacción liquenoide de la piel ¹⁾
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, Lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, Hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, Edema, Pirexia ¹⁾
	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 del lactato deshidrogenasa plasmática
	Desconocido	Aumento de peso ²⁾
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* se incluye información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas

** incluyendo los estudios de extensión abierta

¹⁾ incluyendo los datos de notificaciones espontáneas

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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 sitio 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, blastomicosis, coccidiomicosis, 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 un ensayo 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 han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes-año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes - año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoidea 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 (intervalo de confianza del 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con

PROYECTO DE PROSPECTO

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 (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes 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 (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de 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 (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

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

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoidea, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Autoanticuerpos

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

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT $\geq 3 \times$ SLN (límite normal superior) 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 de 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

PROYECTO DE PROSPECTO

En los ensayos clínicos controlados de fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 x 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 ≥ 3 sobre el límite normal superior en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

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

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

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x 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 con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x 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 pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

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

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.

PROYECTO DE PROSPECTO

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. En caso de cualquier inconveniente con el producto, el profesional de la salud puede completar el formulario publicado en el sitio web de ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o llame a ANMAT al 0800-333-1234

SOBREDOSIS

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

En caso de sobredosis, concurra al hospital más cercano o contacte a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767

Optativamente, otros centros de toxicología.

INCOMPATIBILIDADES

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera (entre 2°C a 8°C). No congelar.

Conservar AMGEVITA dentro del envase original para protegerlo de la luz.

La jeringa prellenada o el autoinyector prellenado se puede almacenar a una temperatura máxima de 30°C durante un periodo de hasta 7 días. La jeringa prellenada o el autoinyector prellenado se tienen que proteger de la acción de la luz y desechar si no se usan dentro de este período de 7 días.

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de Vto. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

PRESENTACIÓN

AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa prellenada

0,4 mL de solución en jeringa prellenada (vidrio tipo I) con un émbolo y una aguja de acero inoxidable con protector de aguja.

Se presenta en envase conteniendo una jeringa prellenada.

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en jeringa prellenada

0,8 mL de solución en jeringa prellenada (vidrio tipo I) con un émbolo y una aguja de acero inoxidable con protector de aguja.

Se presenta en envases conteniendo una y dos jeringas prellenadas.

PROYECTO DE PROSPECTO

AMGEVITA 40 mg solución inyectable en autoinyector prellenado

0,8 mL de solución inyectable en autoinyector prellenado para uso del paciente que contiene una jeringa prellenada (vidrio tipo I). El autoinyector es de un solo uso, un dispositivo manual, inyectable, mecánico, desechable. El capuchón de la aguja del autoinyector prellenado está fabricado con caucho natural (un derivado del látex) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se presenta en envases conteniendo uno y dos autoinyectores prellenados.

Puede que no todas las presentaciones estén siendo comercializadas.

INSTRUCCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

Se proporcionan instrucciones detalladas de uso en el prospecto interno.

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.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado por: Amgen Manufacturing Limited, State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777 Estados Unidos

Importado y distribuido por: Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L., Domingo de Acassuso 3780/90, (1636) Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 59.082

Fecha de última revisión: 9 Marzo 2022 (Disp. N° DI-2022-1956-APN-ANMAT#MS)

ARG-501-1223-80002