

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA™ SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN JERINGA PRELLENADA O AUTOINYECTOR (SureClick)

ADALIMUMAB
SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN
20 mg/0,4 mL en jeringa prellenada
40 mg/0,8 mL en jeringa prellenada o autoinyector prellenado (SureClick).

COMPOSICIÓN

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

Adalimumab	20 mg
Ácido acético glacial	0,24 mg
Sacarosa	36 mg
Polisorbato 80	0,4 mg
Hidroxido sódico	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
Ácido acético glacial	0,48 mg
Sacarosa	72 mg
Polisorbato 80	0,8 mg
Hidroxido sódico	Para ajuste de pH
Agua para inyectables	cs

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

MODOS DE ACCIÓN (FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA) DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE**FARMACOLOGÍA**

AMGEVITA es un medicamento biosimilar.

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al *TNF* y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del *TNF* en la superficie celular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

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

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

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/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 $5,6 \pm 5,6$ mcg/mL (102% CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $10,9 \pm 5,2$ mcg/mL (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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

Tras la administración de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la semana 24) fue de 8,8 ± 6,6 mcg/mL para adalimumab sin metotrexato concomitante y 11,8 ± 4,3 mcg/mL con metotrexato concomitante.

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

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

En pacientes con enfermedad de *Crohn*, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas de adalimumab de aproximadamente 5,5 mcg/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 mcg/mL durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 mcg/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 (± DS) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue 15,7 ± 6,6 mcg/mL para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6 ± 6,1 mcg/mL para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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 mcg/mL durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de 8 mcg/mL en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes 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 mcg/mL.

Eliminación

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

La farmacocinética de AMGEVITA es similar a la de Humira®.

Insuficiencia renal o hepática

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

La administración conjunta de AMGEVITA y anakinra no está recomendada [ver *Advertencias y Precauciones* "Administración concomitante de FAME biológico o un antagonista del *TNF*".].

La administración conjunta de AMGEVITA y abatacept no está recomendada [ver *Advertencias y Precauciones* "Administración concomitante de FAME biológico o un antagonista del *TNF*".].

TOXICOLOGIA NO-CLINICA

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

apropiados para estudiar un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al *TNF* del roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

INDICACIONESArtritis reumatoide

AMGEVITA en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

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 que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). AMGEVITA puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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 presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad 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 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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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 corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en *Composición*.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas [*ver Advertencias y Precauciones*].

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) [*ver Advertencias y Precauciones*].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Infecciones

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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

Tuberculosis

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

Antes de iniciar el tratamiento con 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 recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con 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 anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con AMGEVITA y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa 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 (p.ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con AMGEVITA.

Otras infecciones oportunistas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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

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

Reactivación de hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del *TNF* (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (p.ej. antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar 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 monitorizaran 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 adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del *TNF*. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con AMGEVITA e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del *TNF* incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de *Guillain-Barré*. Los médicos 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 pre-existentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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 de la jeringa prellenada o de la pluma está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Inmunosupresión

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de 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 el entorno post-autorización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del *TNF*. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del *TNF*.

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

Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y 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 continúe 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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 cribar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

k

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del *TNF*. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (p.ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (p.ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con 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 reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

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

Los pacientes en tratamiento con AMGEVITA pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas a lactantes expuestos a AMGEVITA en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de AMGEVITA de 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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 FAMES biológicos o antagonistas del *TNF*

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

Basandose 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 (p.ej. anakinra y abatacept) u otros antagonistas del *TNF* [ver *Farmacocinética*].

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

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*].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres en edad fértil/Contracepción en hombres y mujeres

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

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la exposición a adalimumab durante el embarazo.

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

Debido a la inhibición del $TNF\alpha$, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de AMGEVITA durante el embarazo.

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 a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

REACCIONES ADVERSASResumen del perfil de seguridad

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

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

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

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del *TNF*, como 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*Reacciones adversas en pacientes pediátricos*

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

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia en la Tabla 1: 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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 *Contraindicaciones*, *Advertencias* y *Precauciones* y *Reacciones Adversas*, aparece un asterisco (*) en la columna *Clasificación de órganos del sistema*.

Tabla 1. 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 <i>Mycobacterium avium</i>), 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⁾

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ , Carcinoma de células de <i>Merkel</i> (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, Alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis 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 (p.ej. neuritis óptica, síndrome de <i>Guillain-Barré</i>) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, Conjuntivitis, Blefaritis, Hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, Tinnitus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹⁾ , Arritmia, Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
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⁾

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
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 <i>palmoplantar</i>) ¹⁾ , Urticaria, Moratones (incluyendo púrpura), Dermatitis (incluyendo eccema), Onicoclasia, Hiperhidrosis, Alopecia ¹⁾ , Prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, Cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> ¹⁾ , Angioedema ¹⁾ , Vasculitis cutánea ¹⁾ Reacción liquenoide de la piel¹⁾
	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 de la lactato deshidrogenasa plasmática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* se incluye información adicional en las secciones *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*

** incluyendo los estudios de extensión abierta

¹⁾ incluyendo los datos de notificaciones espontáneas

Hidradenitis supurativa

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

Uveítis

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

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

Infecciones

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

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

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p.ej. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (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 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 un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (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 reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente [ver *Advertencias y Precauciones*].

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab [ver *Advertencias y Precauciones*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Autoanticuerpos

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

Efectos hepatobiliares

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

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT $\geq 3 \times$ 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.

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

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

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

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

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

ESTUDIOS CLINICOS

Datos de eficacia de AMGEVITA

Estudio comparativo entre AMGEVITA y adalimumab en artritis reumatoide (AR) (Estudio 1 de ABP en AR)

La eficacia y seguridad de AMGEVITA en comparación con adalimumab fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, con control activo, doble ciego en pacientes ≥ 18 años de edad con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR)/Liga Europea Contra el Reumatismo (LECR) (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 adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas por hasta 22 semanas.

Respuesta Clínica

En la Tabla 2 se muestra el porcentaje de participantes tratados con AMGEVITA que alcanzaron ACR 20 en la semana 24 en el Estudio 1 de ABP 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 adalimumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Tabla 2. Respuestas Clínicas en el Estudio 1 de ABP en AR (porcentaje de pacientes)

	AMGEVITA (24 semanas)	Adalimumab (24 semanas)
<i>ACR 20</i>	74,6%	72,4%

En la semana 24, el 74,6% (194/260) de los participantes en el grupo con AMGEVITA y el 72,4% (189/261) de los participantes en el grupo con adalimumab cumplieron los criterios de respuesta *ACR 20*. El CR de *ACR 20* entre AMGEVITA y adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab.

En la Tabla 3 se presentan los resultados de los componentes de los criterios de respuesta *ACR* para el Estudio 1 de ABP 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 3. Componentes de la respuesta *ACR*

Parámetro (mediana)	AMGEVITA ^a N = 264		Adalimumab ^a N = 262	
	Línea de base	Semana 24	Línea de base	Semana 24
Número de articulaciones sensibles (0 a 68)	21,0	4,0	20,5	4,0
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 (<i>HAQ</i>) ^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

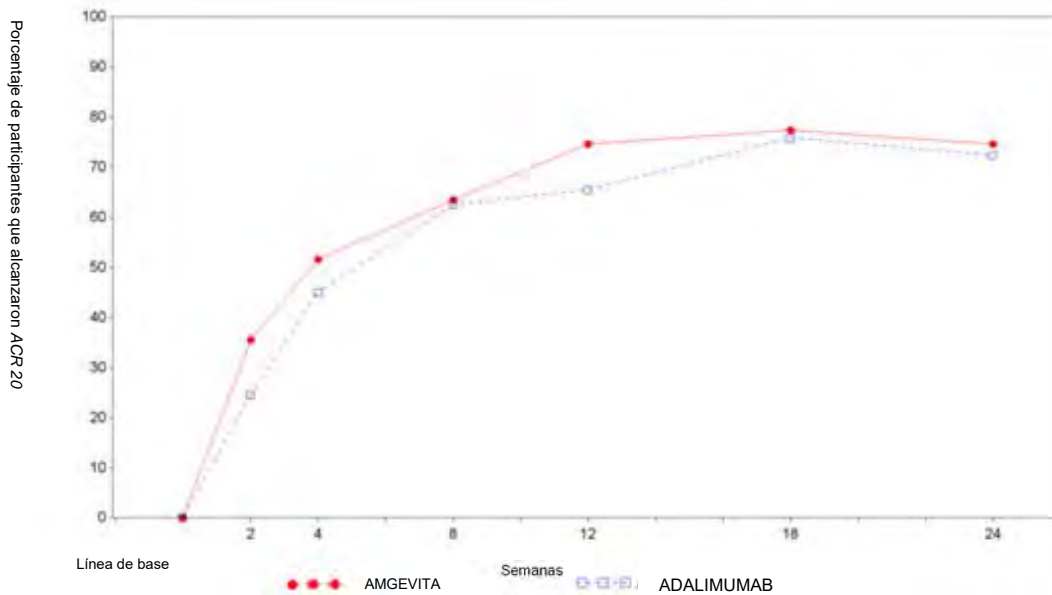
^c Escala de dolor; 0 = sin dolor; 100 = dolor severo

^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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Figura 1. Estudio 1 de ABP en AR, Respuestas ACR 20 con AMGEVITA y Adalimumab durante 24 Semanas



Estudio comparativo entre AMGEVITA y adalimumab en psoriasis en placa (Ps) (Estudio 1 de ABP 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 placa (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) $\geq 10\%$ e Índice de Severidad y Extensión de la Psoriasis (ISEP) ≥ 12 al momento de ingreso al estudio. Los pacientes recibieron AMGEVITA o adalimumab a una dosis de carga inicial de 80 mg administrados por vía 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 ISEP desde la línea de base se midió y comparó con adalimumab (ver Tabla 4) y se encontró dentro del margen de equivalencia preestablecido, lo que demuestra la equivalencia clínica entre AMGEVITA y adalimumab.

Tabla 4. Resultados para Eficacia en la Semana 16 en el Estudio 1 de ABP en Ps

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

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de mejoría del ISEP con respecto a la línea de base hasta la semana 16. En la semana 16, el porcentaje de mejoría del ISEP con respecto a la línea de base fue 80,9 en el grupo con AMGEVITA y 83,1 en el grupo con adalimumab. La diferencia de las medias por mínimos cuadrados (MC) del porcentaje de mejoría del ISEP con respecto a la línea de base hasta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

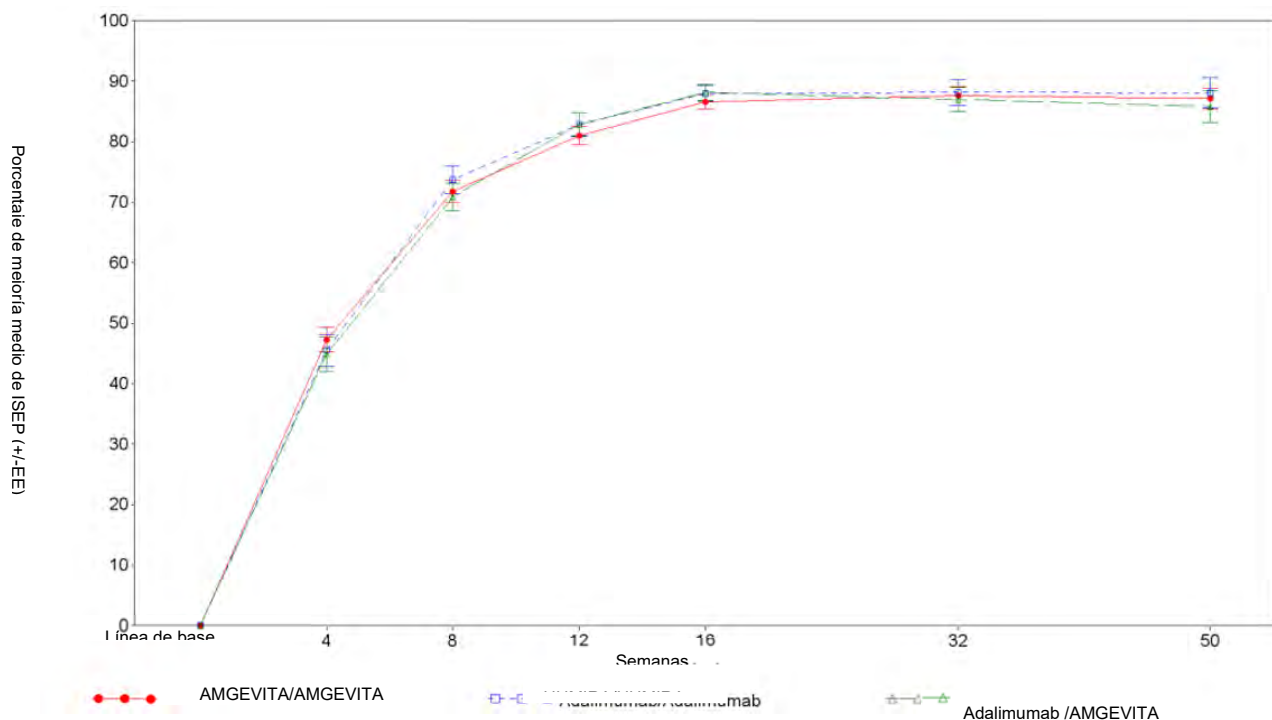
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

la semana 16 entre AMGEVITA y adalimumab 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 evidencia clínica de AMGEVITA y adalimumab.

Después de que los participantes con respuesta ISEP 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 ISEP desde la línea de base fue similar entre los grupos de tratamiento: grupo AMGEVITA/AMGEVITA 87,16, grupo adalimumab/adalimumab 88,11 y grupo adalimumab/AMGEVITA 85,82.

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

Figura 2. Porcentaje Medio de Mejoría del ISEP con Respecto a la línea de base durante la duración del Estudio 1 de ABP en Ps



Inmunogenicidad

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

Datos de Artritis Reumatoide (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 en AR, se determinó la actividad de unión de los anticuerpos anti-medicamento (AAM) a partir de un inmunoensayo puente y la actividad neutralizante de los AAM se determinó a partir de un bioensayo basado en células.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Los pacientes en el Estudio 1 de ABP 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 en los datos del Estudio 1 de ABP en AR se encuentra que el perfil de inmunogenicidad de AMGEVITA es similar al de adalimumab.

Datos de Psoriasis (Ps) con AMGEVITA

Las diferencias en la metodología de ensayo para medir inmunogenicidad evitan la comparación directa de inmunogenicidad entre AMGEVITA y adalimumab u otros biológicos en diferentes estudios. En el Estudio 1 de ABP en Ps, se determinó la actividad de unión de los AAM a partir de un inmunoensayo puente y la actividad neutralizante de los AAM se determinó a partir de un bioensayo basado en células.

Los pacientes en el Estudio 1 de ABP 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 participantes que recibieron tanto adalimumab como AMGEVITA antes y después del cambio de los participantes 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).

DOSIS Y 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]. **A los pacientes tratados con AMGEVITA, se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.**

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 (p.ej. corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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*].

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

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

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.

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

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 se pueden beneficiar de un incremento de la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la frecuencia de dosificación. Si se alcanza una respuesta adecuada con el incremento de la frecuencia de dosificación, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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. 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 tras 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan presentando mejoría en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir AMGEVITA 40 mg semanalmente.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento a largo plazo.

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, 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, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación de AMGEVITA a 40 mg semanales.

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 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

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

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales.

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 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.

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 poliarticular 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. AMGEVITA se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Dosis de AMGEVITA para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

~~Tabla 5. Dosis de AMGEVITA en miligramos (mg) según la altura y el peso de los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis~~

Altura (cm)	Peso corporal total (kg)													
	40	45	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*	40*

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

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

Artritis asociada a entesitis

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

Dosis de AMGEVITA para Pacientes con Artritis Asociada a Entesitis

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

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

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. AMGEVITA se administra en inyección por vía subcutánea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Dosis de AMGEVITA para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placas

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

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

En el caso de que esté indicado el retratamiento con 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 en esta indicación.

*Enfermedad de Crohn pediátrica**Enfermedad de Crohn pediátrica en pacientes < 40 kg:*

La pauta de dosificación inicial recomendada de AMGEVITA para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn grave es de 40 mg en la semana 0 seguido de 20 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 80 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 2 inyecciones en un día), seguido de 40 mg en la semana 2, siendo consciente de que el riesgo de sufrir reacciones adversas puede ser mayor por el uso de una mayor dosis de inducción.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 20 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. Para algunos pacientes que experimentan una respuesta insuficiente puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación de AMGEVITA a 20 mg semanales.

Enfermedad de Crohn pediátrica en pacientes ≥ 40 kg:

La pauta de dosificación inicial recomendada de AMGEVITA para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida 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, siendo consciente de que el riesgo de sufrir reacciones adversas puede ser mayor por el uso de una mayor dosis de inducción.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. Para algunos pacientes que experimentan una respuesta insuficiente puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación de AMGEVITA a 40 mg semanales .

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 en esta indicación no es relevante.

Hidradenitis supurativa pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños con edades comprendidas entre 12 y 17 años para hidradenitis supurativa. No hay datos disponibles. El uso de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación no es relevante.

Colitis ulcerosa pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños con edades comprendidas entre los 4 y 17 años. No hay datos disponibles. El uso de adalimumab en niños < 4 años en esta indicación no es relevante.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

El uso de adalimumab en la población pediátrica en las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica no es relevante.

Uveítis pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de adalimumab en niños entre 2 y 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

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

Están disponibles una pluma de 40 mg y las jeringas prellenadas de 20 mg y 40 mg para que los pacientes se puedan administrar una dosis completa de 20 mg o 40 mg.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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 intravenosas repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

INCOMPATIBILIDADES

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en nevera (2°C a 8°C).

No congelar.

Conservar AMGEVITA dentro del embalaje para protegerlo de la luz.

La jeringa prellenada o el autoinyector prellenado se puede almacenar a una temperatura máxima de **25 °C** durante un periodo de hasta **14** días. La jeringa prellenada o el autoinyector prellenado se tienen que proteger de la luz y desechar si no se usan dentro de este periodo.

PRESENTACIÓNAMGEVITA 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. El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex) [*ver Advertencias y Precauciones*].

Tamaño de envase de 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. El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex) [*ver Advertencias y Precauciones*].

Tamaño de envases de una y dos jeringas prellenadas.

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). La pluma 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*].

Tamaño de envases de una y dos autoinyectores prellenados.

AMGEVITA es una solución transparente de incolora a ligeramente amarillenta.

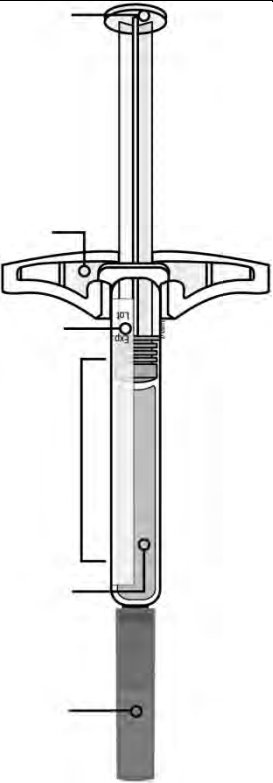
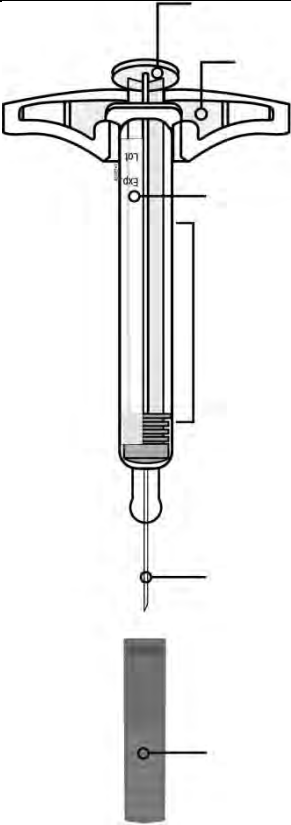
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

INSTRUCCIONES DE USO

AMGEVITA jeringa prellenada de un solo uso
 Vía subcutánea

Guía de los componentes

Antes de usar	Después de usar
<p>Émbolo</p> <p>Alas</p> <p>Etiqueta y fecha de caducidad</p> <p>Cuerpo de la jeringa</p> <p>Medicamento</p> <p>Capuchón de la aguja colocado</p> 	<p>Émbolo usado</p> <p>Alas</p> <p>Etiqueta y fecha de caducidad</p> <p>Cuerpo de la jeringa usado</p> <p>Aguja usada</p> <p>Capuchón de la aguja retirado</p> 
<p>Importante: La aguja está en el interior</p>	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Importante

Antes de utilizar la jeringa prellenada de AMGEVITA, lea esta información importante:

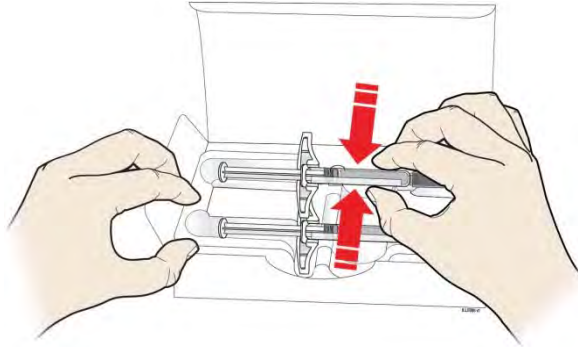
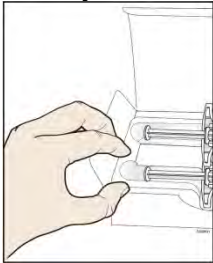
Usar la jeringa prellenada de AMGEVITA

- Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos usted o su cuidador haya recibido formación del profesional sanitario que lo atiende.
- **No** use la jeringa prellenada de AMGEVITA si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la jeringa prellenada de AMGEVITA esté roto aunque no pueda ver la rotura. Use una jeringa prellenada de AMGEVITA nueva.
- El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada de AMGEVITA está fabricado con caucho natural, que contiene látex. Informe a su profesional sanitario si es alérgico al látex.

Paso 1: Preparación

A. Saque del envase el número de jeringas prellenadas de AMGEVITA que necesita.

Coja la jeringa por el cuerpo de la jeringa para sacarla de la bandeja.



Coja por Aquí

Coloque su dedo o pulgar en el borde de la bandeja para asegurarlo cuando retire la jeringa.

Vuelva a meter en la nevera el envase original con las jeringas sin usar.

Por motivos de seguridad:

- **No** coja la jeringa por el émbolo.
- **No** coja la jeringa por el capuchón de la aguja.
- **No** retire el capuchón de la aguja hasta que esté listo para la inyección.
- **No** retire las alas. Forman parte de la jeringa.

Para una inyección más confortable, deje la jeringa a temperatura ambiente durante de **15 a 30** minutos antes de aplicar la inyección.

- **No** vuelva a colocar la jeringa en la nevera una vez haya alcanzado la temperatura ambiente.

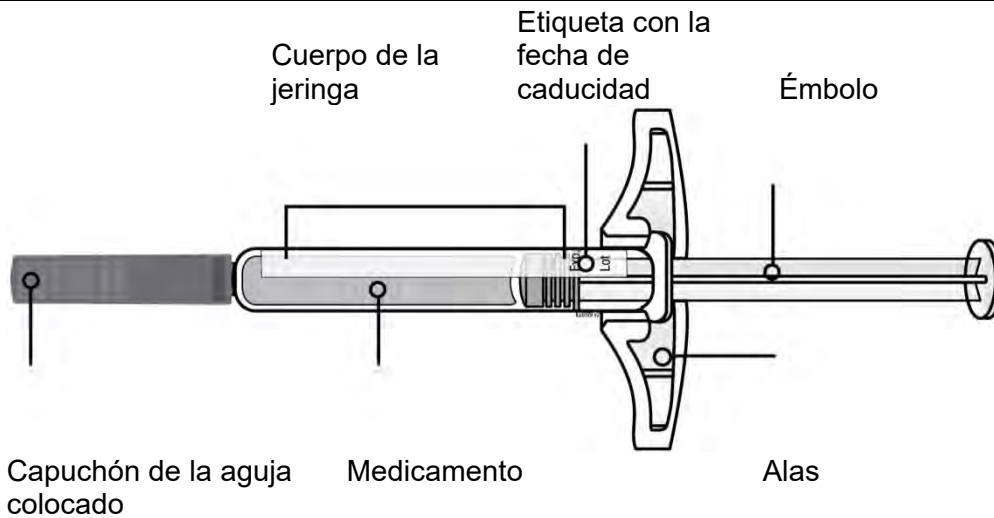
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

- **No** intente calentar la jeringa utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- **No** deje la jeringa bajo la luz directa del sol.
- **No** agite la jeringa.

Importante: Sujete siempre la jeringa prellenada por el cuerpo de la jeringa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

B. Inspeccione la jeringa prellenada de AMGEVITA.



Sujete siempre la jeringa prellenada por el cuerpo de jeringa.

Compruebe que el medicamento contenido en la jeringa sea transparente y entre incoloro y ligeramente amarillento.

- **No** utilice la jeringa si:
 - El medicamento está turbio o decolorado o contiene copos o partículas.
 - Alguno de sus componentes parece agrietado o roto.
 - El capuchón de la aguja no está o está suelto.
 - Ha expirado la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

En cualquiera de estos casos, utilice una jeringa nueva.

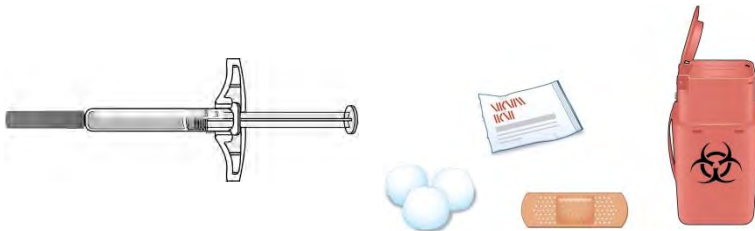
C. Reúna todos los materiales que necesita para la(s) inyección(es).

Lávese bien las manos con agua y jabón.

Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque una jeringa prellenada nueva.

Además, necesitará estos items adicionales, ya que no están incluidos en el envase:

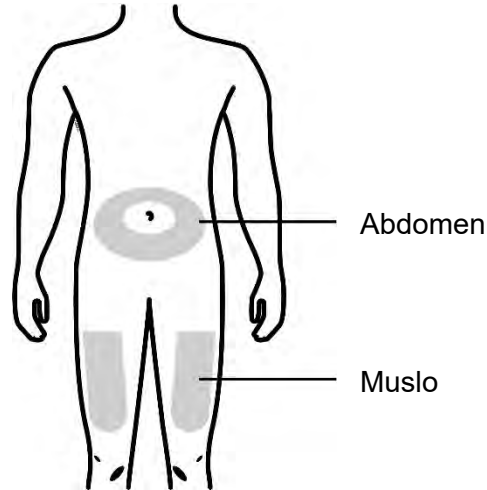
- Toallitas con alcohol
- Un algodón o una gasa
- Una tirita
- Un contenedor para desechar objetos punzantes



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

D. Prepare y limpie la(s) zona(s) de inyección.

**Puede utilizar:**

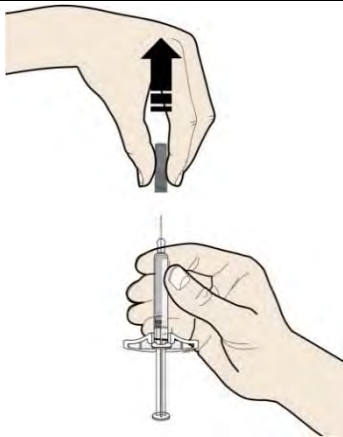
- Muslo
- Abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 centímetros) alrededor del ombligo

Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **No** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
- Si quiere volver a usar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.
 - **No** aplique las inyecciones en zonas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite inyectar en las zonas con cicatrices o estrías.
- Si tiene psoriasis, debe evitar inyectarse directamente en la lesión o piel levantada, espesa, enrojecida o escamosa.

Paso 2: Prepárese

E. Cuando esté preparado para la inyección, tire del capuchón de la aguja en línea recta alejándolo del cuerpo.



Es normal que en la punta de la aguja haya una gota de líquido.

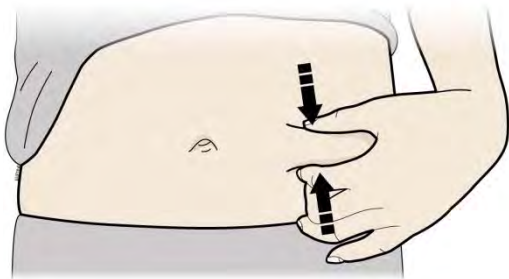
- **No** retuerza o doble el capuchón de la aguja.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

- **No** vuelva a poner el capuchón de la aguja en la jeringa.
- **No** retire el capuchón de la jeringa hasta que esté listo para la inyección.

Importante: Tire el capuchón de la aguja en el contenedor para desechar objetos punzantes proporcionado.

F. Pellizque la zona de inyección para crear una superficie firme.

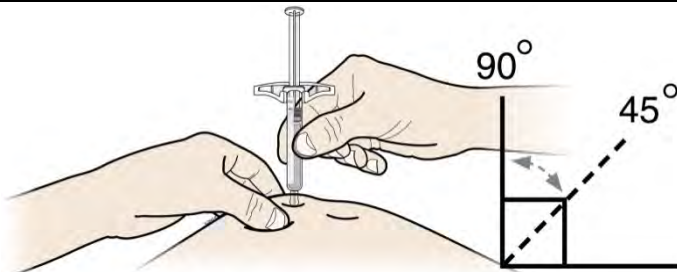


Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unas 2 pulgadas (5 centímetros) de ancho.

Importante: Mantenga la piel pellizcada durante la inyección.

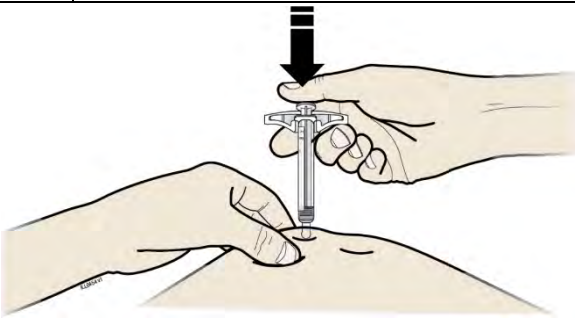
Paso 3: Inyecte

G. Mantenga la piel pellizcada. Con el capuchón de la aguja retirado, inserte la aguja en la piel con un ángulo de entre 45 y 90 grados.



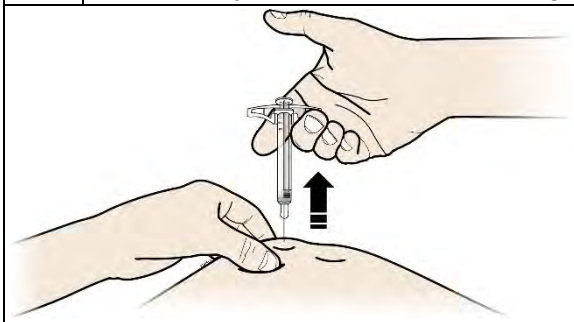
No ponga el dedo en el émbolo mientras inserta la aguja.

H. Lentamente y ejerciendo una presión constante, empuje el émbolo del todo hasta que no se mueva más.



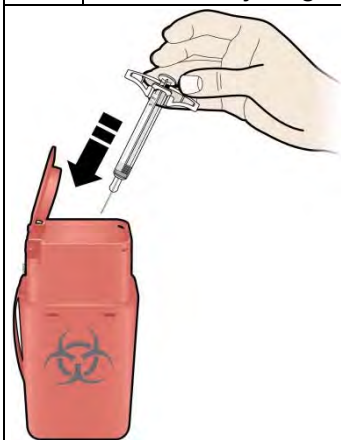
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

I. Cuando haya acabado, retire el pulgar y saque con cuidado la jeringa de la piel.



Paso 4: Terminar

J. Deseche la jeringa usada y el capuchón de la aguja.



- **No** vuelva a utilizar la jeringa usada.
- **No** utilice el medicamento que pueda quedar en la jeringa usada.
- Deposite la jeringa usada de AMGEVITA en un contenedor para desechar objetos punzantes inmediatamente tras su uso. **No** tire la jeringa a la basura.
- Pregunte a su médico o farmacéutico cómo eliminar correctamente las jeringas. Es posible que exista una normativa local al respecto.
- **No** recicle la jeringa prellenada o el contenedor para desechar objetos punzantes, o tirarlos a la basura.

Importante: Mantenga el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

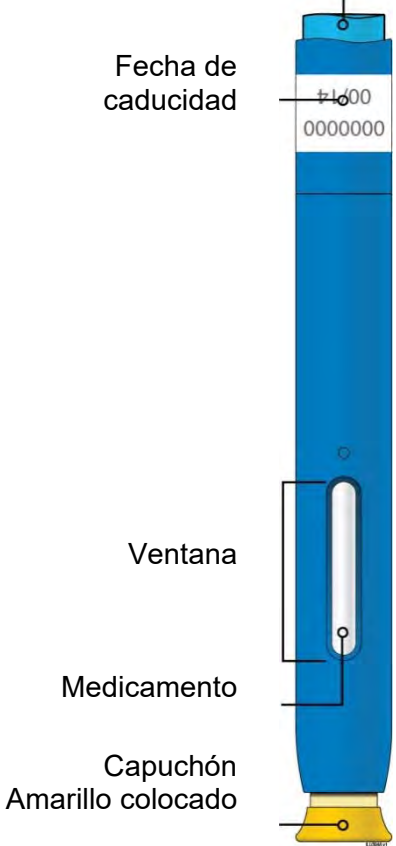

K. Examine el lugar de la inyección.

Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. **No** frote el lugar de la inyección. Aplique una tirita si es necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Instrucciones de uso:
 AMGEVITA autoinyector prellenado SureClick de un solo uso
 Vía subcutánea

Guía de los componentes

Antes de usar	Después de usar
<p>Botón azul de inicio</p> <p>Fecha de caducidad</p>  <p>Ventana</p> <p>Medicamento</p> <p>Capuchón Amarillo colocado</p>	<p>Fecha de caducidad</p>  <p>Ventana amarilla (inyección completa)</p> <p>Protector de seguridad amarillo</p> <p>Capuchón Amarillo retirado</p>
<p>Importante: La aguja está en el interior</p>	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Importante

Antes de utilizar el autoinyector prellenado de AMGEVITA, lea esta información importante:

Usar su autoinyector prellenado de AMGEVITA

- Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos que usted o su cuidador haya recibido formación del profesional sanitario que lo atiende.
- **No** use el autoinyector prellenado de AMGEVITA si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente del autoinyector prellenado de AMGEVITA esté roto aunque no pueda ver la rotura. Use un autoinyector prellenado de AMGEVITA nueva.
- El capuchón de la aguja del autoinyector prellenado de AMGEVITA está fabricado con caucho natural, que contiene látex. Informe a su profesional sanitario si es alérgico al látex.

Paso 1: Preparación

A. Saque un autoinyector prellenado de AMGEVITA del envase.

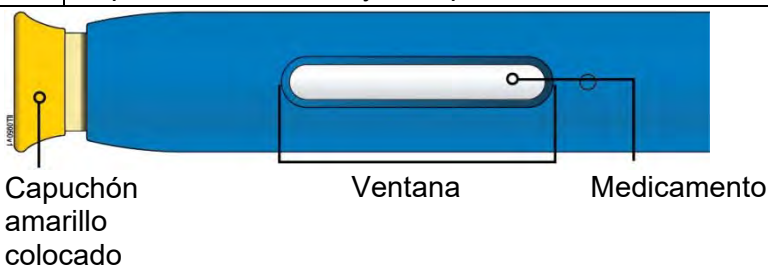
Levante con cuidado y en línea recta el autoinyector prellenado para sacarlo de la caja.

Vuelva a meter en la nevera el envase original con los autoinyectores sin usar.

Para una inyección más confortable, deje el autoinyector prellenado a temperatura ambiente durante de **15 a 30** minutos antes de aplicar la inyección.

- **No** vuelva a colocar el autoinyector prellenado en la nevera una vez haya alcanzado la temperatura ambiente.
- **No** intente calentar el autoinyector prellenado utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- **No** agite el autoinyector prellenado.
- **No** retire el capuchón amarillo del autoinyector prellenado antes de tiempo.

B. Inspecciones el autoinyector prellenado de AMGEVITA.



Asegúrese de que el medicamento de la ventana sea transparente y entre incoloro y ligeramente amarillento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

- **No** use el autoinyector prellenado si:
 - El medicamento está turbio o decolorado, o contiene copos o partículas.
 - Algún componente está agrietado o roto.
 - El autoinyector prellenado ha caído en una superficie dura.
 - El capuchón amarillo no está o está suelto.
 - Ha expirado la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

En cualquiera de estos casos, utilice un autoinyector prellenado nueva.

C. Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.

Lávese bien las manos con agua y jabón.

Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque un autoinyector prellenado nuevo.

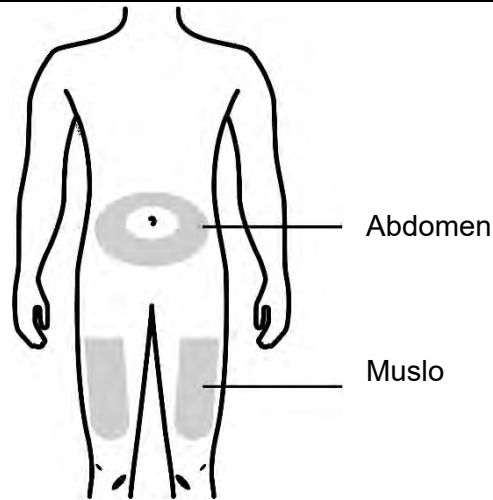
Además, necesitará estos items adicionales, ya que no están incluidos en el envase:

- Toallitas con alcohol
- Un algodón o una gasa
- Una tirita
- Un contenedor para desechar objetos punzantes



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

D. Prepare y limpie la zona de inyección.



Puede utilizar:

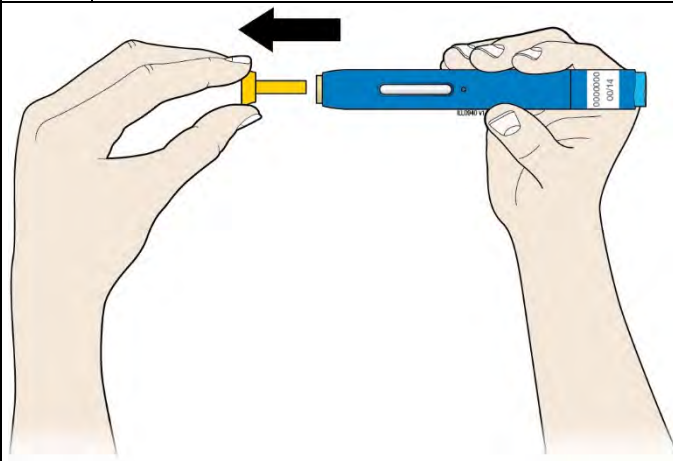
- Muslo
- Abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 centímetros) alrededor del ombligo

Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **No** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
- Si quiere volver a usar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.
 - **No** aplique las inyecciones en zonas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite inyectar en las zonas con cicatrices o estrías.
- Si tiene psoriasis, debe evitar inyectarse directamente en la lesión o piel levantada, espesa, enrojecida o escamosa.

Paso 2: Prepárese

E. Saque el capuchón amarillo, tirando de él en línea recta, únicamente cuando esté listo para la inyección.



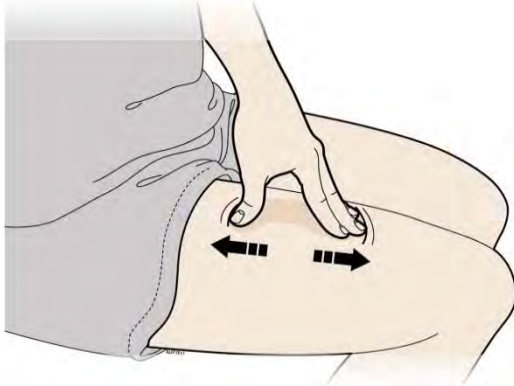
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Es normal que en la punta de la aguja o del protector de seguridad amarillo haya una gota de líquido.

- **No** retuerza o doble el capuchón amarillo.
- **No** vuelva a poner el capuchón amarillo en el autoinyector prellenado.
- **No** retire el capuchón amarillo del autoinyector prellenado hasta que esté listo para la inyección.

F. Estire o pellizque la zona de inyección para crear una superficie firme.

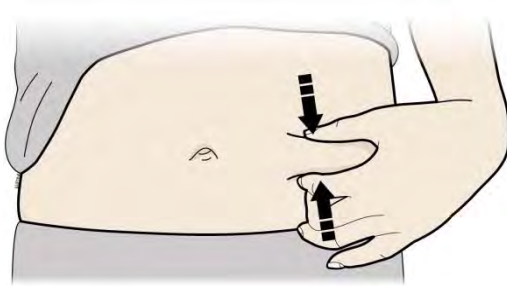
Método del estiramiento



Estire firmemente la piel desplazando el pulgar y los dedos en direcciones opuestas para crear una zona de unas **2** pulgadas (**5** centímetros) de ancho.

O

Método del pellizco



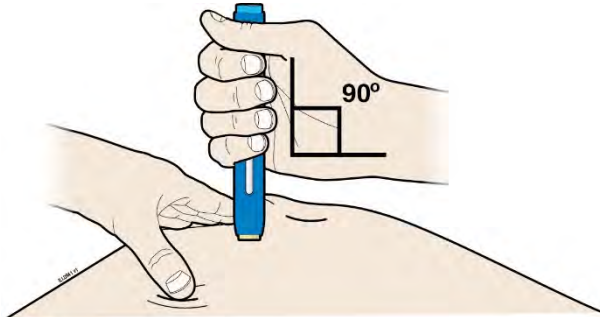
Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unas **2** pulgadas (**5** centímetros) de ancho.

Importante: Mantener la piel estirada o pellizcada durante la inyección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

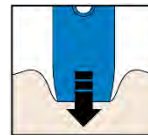
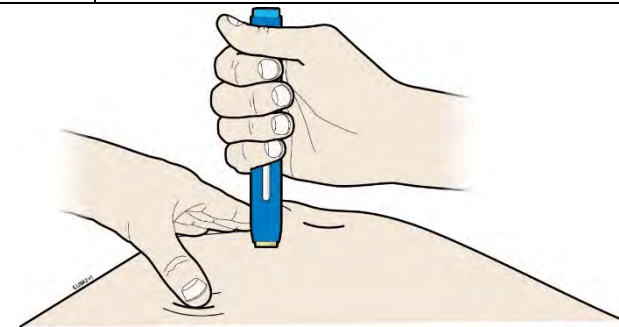
Paso 3: Inyecte

- G. Mantenga la piel estirada o pellizcada. Una vez retirado el capuchón amarillo, **sitúe** el autoinyector prellenado sobre la piel con un ángulo de 90 grados.



Importante: No toque el botón azul de inicio todavía.

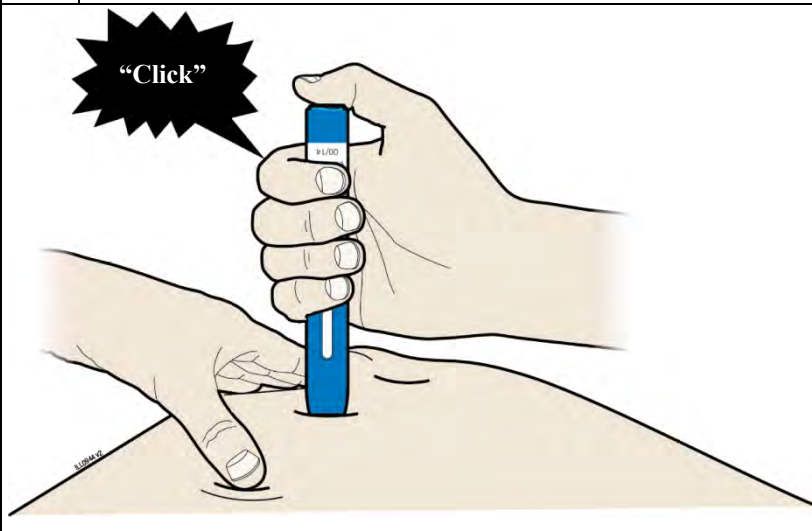
- H. **Empuje** con firmeza el autoinyector prellenado sobre la piel hasta que deje de moverse.



Empujar

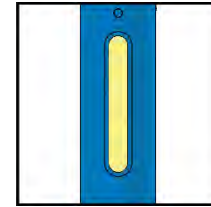
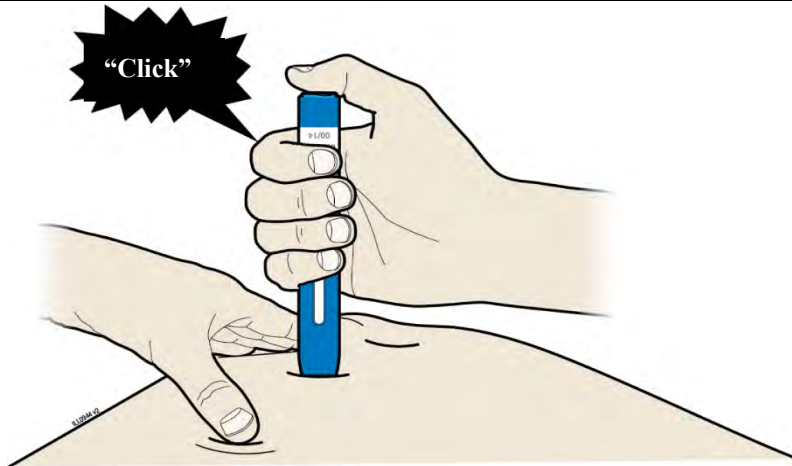
Importante: Debe empujar el autoinyector todo lo que pueda, pero no toque el botón de inicio azul hasta que esté listo para la inyección.

- I. Cuando esté listo para la inyección, **pulse** el botón de inicio azul.

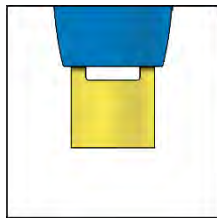


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

J. Siga **empujando** sobre la piel. La inyección podría tardar unos 10 segundos en completarse.



La ventana se vuelve amarilla cuando se ha completado la inyección



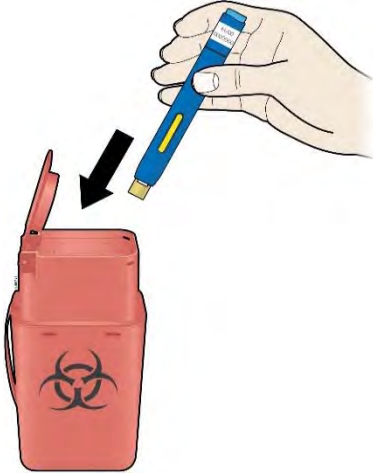
Nota: Una vez que retire el autoinyector prellenado de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.

Importante: Si cuando retira el autoinyector prellenado, la ventana no ha cambiado a amarillo, o parece que el medicamento continúa inyectándose, eso significa que no recibió la dosis completa. Llame a su médico inmediatamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMGEVITA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL

Paso 4: Terminar

K. Elimine el autoinyector prellenado usado y el capuchón amarillo de la aguja.



- Deposite el autoinyector prellenado usado en un contenedor para desechar objetos punzantes inmediatamente tras su uso. **No** tire (deseché) el autoinyector prellenado a la basura.
- Pregunte a su médico o farmacéutico cómo eliminar correctamente los autoinyectores. Es posible que exista una normativa local al respecto.
- **No** vuelva a utilizar el autoinyector prellenado.
- **No** recicle el autoinyector prellenado o el contenedor para desechar objetos punzantes, o tirarlos a la basura.

Importante: Mantenga el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

L. Examine el lugar de la inyección.

Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. **No** frote el lugar de la inyección. Aplique una tirita si es necesario.

APROBADO EN CHILE BAJO EL SIGUIENTE NÚMERO DE REGISTRO

Reg. ISP N° XXXXXXX