



**ABRILADA® 40 mg**  
(*Adalimumab*)  
**Solución Inyectable**

## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

ABRILADA® 40 mg Solución Inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### *Solución inyectable en jeringa prellenada*

Una jeringa prellenada de 0,8 mL contiene 40 mg de adalimumab, que corresponden a 50 mg/mL.

### *Solución inyectable en autoaplicador precargado*

Un autoaplicador precargado de 0,8 mL contiene 40 mg de adalimumab, que corresponden a 50 mg/mL.

Adalimumab es producido a partir de células CHO (Ovario de Hámster Chino) modificadas genéticamente.

### *Excipientes*

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 15.1.

## **3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Para administración subcutánea.

## **4. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

## **5. INDICACIONES/USOS**

### *Artritis reumatoide*

ABRILADA está indicado para reducir los signos y síntomas, retrasar la progresión del daño estructural, y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *por sus siglas en inglés*).

ABRILADA se puede administrar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, aunque la combinación de ABRILADA con ciclosporina, azatioprina y otras terapias anti-TNF- $\alpha$  aún no se ha estudiado.

Se ha demostrado que ABRILADA en combinación con metotrexato resulta efectiva en pacientes con un diagnóstico reciente (<3 años) de artritis reumatoide de moderada a severa, quienes nunca antes habían recibido tratamiento con metotrexato.

### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

ABRILADA está indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 4 a 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *por sus siglas en inglés*), incluido el metotrexato, o que no han tolerado tal tratamiento. ABRILADA puede administrarse como tratamiento único en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no es posible.

ABRILADA no ha sido estudiada en niños menores de 4 años.

### *Artritis psoriásica*

ABRILADA está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica en pacientes con respuesta inadecuada a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. ABRILADA

reduce la tasa de progresión del daño estructural y mejora la función física en pacientes con la forma simétrica y poliarticular de la enfermedad. ABRILADA se puede administrar como monoterapia o en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

#### *Espndilitis Anquilosante*

ABRILADA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

#### *Enfermedad de Crohn*

ABRILADA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn de moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional y para pacientes adultos que no responden o son intolerantes al infliximab.

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

ABRILADA está indicado para reducir los signos y síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en niños y adolescentes (a partir de los 6 años) con enfermedad de Crohn severamente activa, que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, incluido el tratamiento nutricional primario, un glucocorticoide y un inmunodepresor, o a quienes se les haya contraindicado dicho tratamiento.

#### *Colitis Ulcerosa*

ABRILADA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, incluidos los glucocorticoides y/o la 6-mercaptopurina (6-MP) o la azatioprina (AZA) o a quienes se les haya contraindicado dicho tratamiento.

#### *Psoriasis*

ABRILADA está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa crónica, de moderada a severa, que son candidatos para recibir tratamiento sistémico o tratamiento con PUVA (por sus siglas en inglés).

#### *Hidrosadenitis supurativa*

ABRILADA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa de moderada a severamente activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico con antibióticos.

#### *Uveítis*

ABRILADA está indicado para inducir (en combinación con corticosteroides) y mantener la remisión en pacientes adultos con uveítis intermedia no infecciosa dependiente de los corticosteroides, uveítis posterior o panuveítis, quienes han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides con o sin inmunomoduladores, o quienes necesitan terapia de corticosteroides a dosis mínimas. La combinación con corticosteroides y/o inmunomoduladores se debe determinar en base al curso anatómico y funcional.

## **6. DOSIS/ADMINISTRACIÓN**

Se recomienda que el tratamiento con ABRILADA se inicie y supervise bajo la responsabilidad de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP), espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, hidrosadenitis supurativa o uveítis no infecciosa. Después de una capacitación adecuada sobre técnicas de inyección subcutánea, el paciente podría autoinyectarse con ABRILADA si su médico determina que es apropiado y si se realiza un seguimiento médico, según sea necesario. ABRILADA se encuentra disponible en varias presentaciones. Todas las presentaciones están previstas solamente para un único uso.

Para permitir la trazabilidad de los productos biológicos, se recomienda documentar el nombre del producto y el número de lote con cada tratamiento.

#### *Adultos (18 años a 64 años)*

#### *Artritis reumatoide*

La dosis recomendada de ABRILADA para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de

adalimumab, con administración de una sola dosis cada dos semanas, vía inyección subcutánea. Se pueden seguir administrando metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (con excepción de la ciclosporina, la azatioprina y otras terapias anti-TNF- $\alpha$ ), durante el tratamiento con ABRILADA.

Algunos pacientes pueden presentar una disminución en la eficacia del producto durante la monoterapia con ABRILADA. Dichos pacientes se pueden beneficiar con el aumento de la frecuencia de la dosis a 40 mg de adalimumab una vez por semana.

#### *Artritis psoriásica*

La dosis recomendada de ABRILADA para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab, con administración de una sola dosis cada dos semanas, vía inyección subcutánea.

Se pueden seguir administrando glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, durante el tratamiento con ABRILADA.

#### *Espondilitis anquilosante (Morbus Bechterev)*

La dosis recomendada de ABRILADA para pacientes con espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab, con administración de una sola dosis cada dos semanas, vía inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe supervisar cuidadosamente la continuación del tratamiento en pacientes que no respondan en este periodo de tiempo.

Los antiinflamatorios no esteroideos se pueden continuar durante el tratamiento con ABRILADA.

#### *Enfermedad de Crohn*

El régimen de dosificación recomendado de ABRILADA en pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede ser administrada en cuatro inyecciones por día o en dos inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 y luego 40 mg cada dos semanas, vía inyección subcutánea.

Durante el tratamiento con ABRILADA se pueden seguir administrando aminosalicilatos, corticosteroides o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina).

#### *Colitis ulcerosa*

La dosis de inducción recomendada de ABRILADA para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severa es 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede ser administrada como cuatro inyecciones por día o en dos inyecciones por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es 40 mg administrados por inyección subcutánea, cada dos semanas.

Durante la terapia de mantenimiento, los glucocorticoides pueden reducirse de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Los pacientes que presentan pérdida de eficacia luego de la respuesta inicial pueden beneficiarse con el aumento de la frecuencia de dosificación de ABRILADA a 40 mg una vez a la semana.

La continuidad de la terapia se debe reevaluar regularmente. Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. El tratamiento con ABRILADA no se debe continuar en pacientes que no respondan en este periodo de tiempo.

No hay datos controlados disponibles luego de las 52 semanas.

#### *Psoriasis*

La dosis recomendada para pacientes adultos con psoriasis es una dosis de carga de 80 mg de adalimumab administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg de adalimumab cada dos semanas por inyección subcutánea (que comienza una semana después de la dosis de carga).

El tratamiento no se debe continuar por más de 16 semanas en pacientes que no respondan durante este

periodo de tiempo.

Luego de las 16 semanas, los pacientes con pérdida secundaria de al menos la respuesta inicial parcial pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Si se alcanza una respuesta adecuada con una frecuencia de dosificación más elevada, se debe considerar una nueva reducción a la dosis de 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento no se debe continuar en pacientes que no respondan de manera adecuada después de 16 semanas, incluso después de aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg por semana.

En los pacientes que alcanzaron una respuesta inicial, la recurrencia en la Semana 52 tras la interrupción del tratamiento después de 33 semanas sólo se observó en poco más de una cuarta parte de los pacientes; en vista de ello, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento después de 33 semanas.

La proporción riesgo-beneficio de este tratamiento se debe monitorear periódicamente.

#### *Hidrosadenitis supurativa*

La dosis recomendada para pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa es una dosis de carga de 160 mg en la Semana 0 (la dosis se puede administrar como cuatro inyecciones por día o como dos inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg en la Semana 2 y luego 40 mg cada semana desde la Semana 4 en adelante, vía inyección subcutánea.

De ser necesario, se debe continuar con el tratamiento antibiótico durante el tratamiento con ABRILADA. Se recomienda a los pacientes lavar diariamente sus lesiones de hidrosadenitis supurativa (HS) con un antiséptico tópico durante el tratamiento con ABRILADA.

Se debe considerar la interrupción de la terapia en pacientes que no mejoren después de 12 semanas.

Se deben evaluar regularmente los riesgos y beneficios de este tratamiento.

En los ensayos clínicos, adalimumab se ha utilizado con o sin antibióticos.

Si se necesita suspender el tratamiento, se puede volver a administrar ABRILADA.

#### *Uveítis*

La dosis de ABRILADA recomendada para pacientes adultos con uveítis es una dosis de carga de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas y que comienza una semana después de la dosis de carga.

El tratamiento con ABRILADA se puede iniciar en combinación con corticosteroides y/u otros medicamentos inmunosupresores no biológicos. Se puede reducir la administración concomitante de corticosteroides luego de iniciar el tratamiento con ABRILADA (ver Propiedades/Efectos).

Si no se alcanzara el efecto deseado en el plazo de 6 meses, se debe reevaluar cuidadosamente la continuación del tratamiento con ABRILADA, considerando riesgos y beneficios.

#### *Pacientes adultos mayores (>65 años)*

No es necesario el ajuste de la dosis.

#### *Niños y adolescentes*

##### *Artritis idiopática juvenil poliarticular (4-17 años)*

La dosis recomendada de ABRILADA para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 4 a 17 años es 24 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab, administrada por vía subcutánea cada dos semanas.

Para los pacientes que necesitan una dosis única máxima de 40 mg, se encuentran disponibles una jeringa prellenada de 40 mg y un autoaplicador precargado de 40 mg. El volumen de la inyección se basa en el tamaño y el peso corporal del paciente (Tabla 1).

*Tabla 1: Uso de dosis de 40 mg/0.8 mL de ABRILADA para la artritis idiopática juvenil poliarticular con base en el tamaño y peso corporal de los niños*

<i>Tamaño</i>	<i>Peso corporal (kg)</i>
---------------	---------------------------

<i>corporal (cm)</i>	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2 mL (10 mg)	0,3 mL (15 mg)	0,3 mL (15 mg)	0,3 mL (15 mg)									
90	0,2 mL (10 mg)	0,3 mL (15 mg)	0,3 mL (15 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)							
100	0,3 mL (15 mg)	0,3 mL (15 mg)	0,3 mL (15 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)					
110	0,3 mL (15 mg)	0,3 mL (15 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)		
120	0,3 mL (15 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)
130		0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)
140		0,4 mL (20 mg)	0,4 mL (20 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,8 mL (40 mg)*
150			0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*
160			0,5 mL (25 mg)	0,5 mL (25 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*
170				0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,6 mL (30 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*
180					0,6 mL (30 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,7 mL (35 mg)	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*	0,8 mL (40 mg)*

\*La dosis única máxima recomendada es de 40 mg. Para los niños que necesitan la dosis única máxima de 40 mg, se encuentran disponibles una jeringa prellenada de 40 mg y un autoaplicador precargado de 40 mg.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no responden en este periodo de tiempo.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular, menores de 4 años. La información disponible sobre la administración de adalimumab para el tratamiento de pacientes pediátricos con un peso menor a 15 kg es limitada.

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

#### *Enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos <40 kg*

La dosis de tratamiento inicial recomendada es 80 mg en la Semana 0 (dos inyecciones en el plazo de un día), seguida de 40 mg en la Semana 2. Luego de haber iniciado el tratamiento, la dosis recomendada es:

- 20 mg o 10 mg cada dos semanas vía inyección subcutánea.

Para los pacientes que necesitan la dosis única de 40 mg u 80 mg respectivamente, están disponibles un autoaplicador precargado de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg.

Se dispone de datos limitados sobre la administración de adalimumab para el tratamiento de pacientes pediátricos con un peso menor a 30 kg. Las guías internacionales recomiendan regímenes de dosificación alternativos.

#### *Enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos ≥40 kg*

La dosis de tratamiento inicial recomendada es 160 mg en la Semana 0 (administrada en cuatro inyecciones durante el mismo día o dos inyecciones en dos días consecutivos), seguida de 80 mg en la Semana 2. Luego de haber iniciado el tratamiento, la dosis recomendada es:

- 40 mg o 20 mg cada dos semanas vía inyección subcutánea.

Algunos pacientes con respuesta inadecuada pueden recibir un régimen de dosificación semanal si se observa un nuevo brote de la enfermedad o una respuesta inadecuada con la dosis de mantenimiento.

#### *Otros comentarios*

Si se mantiene la remisión, se debe considerar una reducción de la dosis.

Se debe revisar cuidadosamente la continuación del tratamiento en pacientes que no respondan en el plazo de 12 semanas. Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn.

## **7. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 15.

Tuberculosis activa u otras infecciones serias como sepsis e infecciones oportunistas (ver la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Insuficiencia cardíaca de moderada a severa (clase III/IV de la NYHA, *por sus siglas en inglés*).

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### *Infecciones*

Al igual que otros antagonistas del TNF, se debe monitorear de cerca a los pacientes para detectar infecciones (incluso tuberculosis) antes, durante y después del tratamiento con ABRILADA.

Se recomienda que no se inicie el tratamiento con ABRILADA en pacientes con infecciones activas (incluidas las infecciones crónicas o localizadas) hasta que estas infecciones estén bajo control.

Se debe monitorear de cerca a los pacientes que desarrollen una nueva infección bajo el tratamiento con ABRILADA y estos deben someterse a una evaluación completa. Si el paciente desarrolla una nueva infección seria, se debe interrumpir la administración de ABRILADA hasta que dicha infección esté bajo control. Los médicos deben considerar cuidadosamente la administración de ABRILADA en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

Se ha observado iridociclitis infecciosa e infecciones en el ojo por herpes simple en ensayos clínicos de adalimumab para la uveítis.

Por lo tanto, se recomienda un monitoreo oftalmológico periódico y se debe descartar la infección de herpes simple si hay una sospecha clínica. Si ocurrieran tales reacciones adversas, se debe reconsiderar la continuación de ABRILADA.

La tuberculosis ocular o las infecciones de sífilis se presentan de forma similar a la uveítis no infecciosa y deben descartarse antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA.

Se han informado *infecciones serias* en asociación con las terapias anti-TNF- $\alpha$  a causa de infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, parasitarias u otras infecciones oportunistas.

También se han descrito sepsis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis en asociación con terapias anti-TNF- $\alpha$ , incluido el adalimumab. Se han informado resultados mortales y hospitalización asociadas con infecciones. Muchas de las infecciones serias se han presentado en pacientes con una terapia inmunosupresora concomitante que, además de su enfermedad subyacente, pudo volverlos especialmente susceptibles a infecciones.

#### *Tuberculosis*

Se ha informado tuberculosis, ya sea reactivación o de nueva aparición, en asociación con adalimumab. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (p. ej., diseminada).

Antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA, se debe investigar a todos los pacientes para detectar infección de tuberculosis activa e inactiva (latente). Se recomienda que esta investigación incluya antecedentes médicos detallados para detectar posibles contactos previos con personas con tuberculosis activa, así como la terapia inmunosupresora anterior y/o en curso. Deben realizarse pruebas de detección adecuadas (p. ej., una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina) de acuerdo con las recomendaciones locales. El tratamiento de la tuberculosis activa se debe iniciar antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA. Si se realiza una prueba cutánea de tuberculina para detectar la tuberculosis latente, se considerará como resultado positivo una induración de 5 mm o más, incluso en el caso de una vacunación previa con la vacuna de Bacilo Calmette-Guérin (BCG).

Se debe considerar la posibilidad de tuberculosis no descubierta, especialmente en pacientes que hayan migrado de países de alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan viajado a dichos países, al igual que en los pacientes con contacto cercano a personas con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento antituberculoso preventivo de acuerdo con las recomendaciones locales antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA. También debería considerarse iniciar un tratamiento antituberculoso preventivo antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA en pacientes con una gran cantidad de factores de riesgo o factores de riesgo significativos, a pesar de una prueba para la tuberculosis con resultado negativo, al igual que en pacientes con antecedentes médicos de tuberculosis activa o latente a quienes no se les ha podido confirmar un tratamiento adecuado. La decisión de iniciar o no un tratamiento de la tuberculosis en estos pacientes, debe basarse en el riesgo de una infección de tuberculosis latente y el riesgo de un tratamiento antituberculoso. Se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis de ser necesario.

El tratamiento antituberculoso para la tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con ABRILADA. A pesar del tratamiento preventivo para la tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Además, los pacientes con detección negativa de tuberculosis latente han desarrollado tuberculosis activa y algunos pacientes que fueron tratados con éxito para la tuberculosis activa desarrollaron tuberculosis renovada bajo tratamiento con antagonistas del TNF.

Los pacientes que reciban ABRILADA deben monitorearse en búsqueda de signos y síntomas de tuberculosis activa, considerando particularmente que la prueba de tuberculosis latente puede dar un resultado falso negativo. La prueba de tuberculosis puede dar un resultado falso negativo, especialmente en pacientes con enfermedad severa o inmunocomprometidos.

Se le debe indicar a los pacientes que busquen orientación médica si durante o después del tratamiento con ABRILADA se producen signos/síntomas que indiquen tuberculosis (p. ej., tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía).

#### *Otras infecciones oportunistas*

Se han observado infecciones oportunistas, incluso infecciones fúngicas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido de manera consistente en los pacientes bajo terapia anti-TNF- $\alpha$ , lo que ha provocado un retraso en el tratamiento, a veces con resultados mortales.

Los pacientes que reciben terapia anti-TNF- $\alpha$  son más susceptibles de sufrir infecciones fúngicas graves

como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Los pacientes que tengan fiebre o malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares, u otra enfermedad sistémica grave, con o sin choque concomitante, deben ser examinados inmediatamente por un médico.

En caso de infección fúngica invasiva, los pacientes que viven en regiones con micosis endémicas o que han viajado a esas regiones deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de signos y síntomas de una posible infección fúngica sistémica. Esos pacientes corren el riesgo de sufrir histoplasmosis u otras enfermedades fúngicas invasivas, por lo que se debe considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que se haya identificado el o los patógenos.

Las pruebas de detección de antígenos y anticuerpos para el diagnóstico de la histoplasmosis pueden dar un resultado negativo en algunos pacientes con una infección activa.

Siempre que sea posible, se debe tomar la decisión de darle a estos pacientes un tratamiento antimicótico empírico después de haber consultado con un médico experto en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y debe tenerse en cuenta el riesgo de una infección fúngica severa y los riesgos del tratamiento antimicótico.

Se aconseja a los pacientes que presentan una infección fúngica seria que suspendan el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  hasta que la infección esté bajo control.

#### *Reactivación de la hepatitis B*

El consumo de antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se ha asociado a la reactivación del virus de hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB con el tratamiento con inhibidores del TNF ha tenido un resultado mortal. La mayoría de estos casos se ha dado con pacientes que recibieron tratamiento concomitante con otros agentes inmunosupresores, que también pueden contribuir a la reactivación del VHB. Se debe investigar a los pacientes propensos a presentar infecciones por el VHB para buscar indicios de infección por el VHB antes de iniciar un tratamiento con antagonistas del TNF. Se deben prescribir con precaución los antagonistas del TNF a los pacientes identificados como portadores del VHB. Se debe monitorear de cerca a los pacientes portadores del VHB que necesiten recibir tratamiento con antagonistas del TNF para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento y durante varios meses tras finalizar del tratamiento. No se dispone de información suficiente sobre la seguridad y la eficacia para pacientes portadores del VHB que reciben concomitantemente tratamientos antivirales y con antagonistas del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Si los pacientes presentan una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con ABRILADA y se debe iniciar un tratamiento antiviral eficaz.

#### *Eventos Neurológicos*

En casos raros, se ha asociado a los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, con la aparición o la exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, como esclerosis múltiple (p. ej., la parestesia y los trastornos del movimiento ocular, ver «Reacciones adversas»), neuritis óptica y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. El médico prescriptor debe tener cuidado al considerar el tratamiento con ABRILADA para pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de comienzo reciente. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con ABRILADA si se presenta alguno de estos trastornos.

Se sabe que existe una relación entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. Se debe examinar a los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para detectar trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA.

#### *Reacciones Alérgicas*

Las reacciones alérgicas (p. ej., erupción cutánea alérgica, reacción anafilactoide, reacción fija por medicamento, reacción no específica al medicamento, urticaria, angioedema) relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes en los ensayos clínicos. Tras la administración de adalimumab, se recibieron informes espontáneos poscomercialización de reacciones alérgicas severas, incluida la anafilaxia. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir la administración de ABRILADA de inmediato y se debe iniciar un tratamiento adecuado.



### *Tumores Malignos*

En las fases controladas de los ensayos clínicos de antagonistas del TNF, se observaron más casos de tumores malignos, incluido el linfoma, en pacientes que recibieron antagonistas del TNF en comparación con los grupos de control.

Sin embargo, el tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios no permiten sacar conclusiones seguras. También existe un mayor riesgo de fondo de linfoma en pacientes con enfermedades inflamatorias muy activas, lo que complica la estimación del riesgo.

Se han informado casos de tumores malignos, algunos con resultados mortales, en niños y adolescentes que habían recibido tratamiento con inhibidores del TNF. Aproximadamente la mitad de estos casos eran linfomas, incluidos el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Los casos restantes incluían varios otros tumores malignos, como tumores malignos raros que suelen asociarse con la inmunosupresión. Se observaron tumores malignos después de la mediana de duración del tratamiento de 30 meses. La mayoría de los pacientes tenían tratamiento inmunosupresor concomitante. Los casos eran informes poscomercialización de varias fuentes, incluyendo registros e informes espontáneos poscomercialización.

Hay informes poscomercialización muy raros de linfomas hepatoesplénicos de células T (HSTCL) en pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab. El HSTCL es un linfoma raro y agresivo que suele tener un resultado mortal. En algunos casos, los informes incluyeron adultos jóvenes que previamente habían recibido tratamiento con infliximab junto con azatioprina o 6-mercaptopurina debido a una enfermedad intestinal inflamatoria. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo de la administración concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina y ABRILADA. No se ha confirmado una relación causal entre el HSTCL y el adalimumab, pero tampoco se puede descartar.

Según lo que se conoce actualmente, no se puede excluir un posible riesgo de que se desarrolle un linfoma u otra neoplasia maligna en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Antes y durante el tratamiento con ABRILADA, se debe examinar a todos los pacientes, en particular los pacientes que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor intensivo o aquellos con psoriasis que hayan recibido un tratamiento con PUVA antes, para detectar la presencia de cáncer de piel no melanoma.

Se han informado casos de leucemia aguda y crónica relacionadas con la administración poscomercialización de inhibidores del TNF para tratar la artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden correr un riesgo mayor (hasta dos veces mayor) de desarrollar leucemia que la población en general, incluso sin tratamiento con inhibidores del TNF.

Teniendo en cuenta los datos actuales, se desconoce si el tratamiento con adalimumab ejerce influencia sobre el riesgo de que se desarrolle displasia o cáncer de colon. Se deben hacer pruebas complementarias a todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen un mayor riesgo de presentar displasias o carcinomas de colon (p. ej., los pacientes con colitis ulcerosa prolongada o colangitis esclerosante primaria) o con antecedentes de displasias o carcinoma de colon para detectar displasias antes del tratamiento y en intervalos periódicos durante el curso de la enfermedad. Las pruebas complementarias deben incluir colonoscopia y biopsias conforme a las recomendaciones locales.

El linfoma intraocular puede tener una presentación clínica similar a la de la uveítis y debe descartarse antes de empezar el tratamiento con ABRILADA en pacientes con uveítis.

### *Inmunosupresión*

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento con adalimumab, no hubo indicios de atenuación de la hipersensibilidad retardada, reducción de los niveles de inmunoglobulina o de cambios en los valores de los recuentos sanguíneos de células T y de células B efectoras o de células NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

### *Vacunas*

Se evaluaron las respuestas de anticuerpos a las vacunas concomitantes contra el neumococo y la influenza (H1N1, H3N2, B) en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide que recibieron tratamiento con adalimumab. Se lograron niveles de anticuerpos protectores de al menos 3 de 5 antígenos de neumococo en el 86% de los pacientes del grupo de

adalimumab, en comparación con el 82% del grupo de placebo. En total, el 37% de los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab y el 40% de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo lograron un aumento de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos en al menos 3 de 5 antígenos del neumococo. En el mismo estudio, el 98% de los pacientes del grupo de adalimumab y el 95% del grupo de placebo lograron niveles de anticuerpos protectores para al menos 2 de 3 antígenos de la influenza. En total, el 52% de los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab y el 63% de los que recibieron tratamiento con placebo lograron un aumento de por lo menos 4 veces el título de anticuerpos en al menos 2 de 3 antígenos de la influenza.

De ser posible, se recomienda poner al día a los pacientes pediátricos con todas las vacunas según los lineamientos actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA.

Los pacientes que reciben tratamiento con ABRILADA pueden recibir vacunas, excepto las vacunas vivas. Como no se dispone de información correspondiente, no se recomienda la administración concomitante de vacunas vivas y ABRILADA. No se dispone de información sobre la transmisión secundaria de la infección con la administración concomitante de vacunas vivas y ABRILADA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacunas BCG) a lactantes expuestos al adalimumab *in utero* durante los cinco meses posteriores después de la última administración de ABRILADA a la madre durante el embarazo.

#### *Insuficiencia Cardíaca*

En ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF, se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y un aumento de la mortalidad por insuficiencia cardíaca. También se han informado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca descompensada en pacientes que reciben tratamiento con adalimumab. Se debe administrar ABRILADA con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA). ABRILADA está contraindicada para pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a severa (clase III/IV de NYHA). Se debe interrumpir el tratamiento con ABRILADA en pacientes que presenten síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

#### *Administración concurrente de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) biológicos u otro antagonista del TNF.*

En estudios clínicos, se observaron infecciones serias con la administración concurrente de la anakinra y el etanercept, otro medicamento anti-TNF- $\alpha$ . La combinación no tuvo ningún beneficio añadido en comparación con la administración del etanercept solo.

En vista de la naturaleza de reacción adversa que se observa con la combinación del etanercept y la anakinra, también pueden producirse efectos similares con la administración concomitante de la anakinra con otros tratamientos anti-TNF- $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda combinar el adalimumab y la anakinra.

No se recomienda la administración concomitante del adalimumab con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra o abatacept) u otros antagonistas del TNF debido al riesgo de contraer infecciones y a otras posibles interacciones farmacológicas.

#### *Reacciones Hematológicas*

Se han informado casos raros de pancitopenia, incluida anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han informado reacciones adversas del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., la trombocitopenia, la leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten con un médico de inmediato si presentan signos y síntomas que indiquen una discrasia sanguínea (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras están en tratamiento con ABRILADA. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con ABRILADA en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

#### *Anticuerpos Autoinmunes*

El tratamiento con ABRILADA puede causar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si el paciente presenta síntomas parecidos a los del lupus durante el tratamiento con ABRILADA, se debe suspender el tratamiento con ABRILADA (consulte «Reacciones adversas», «Anticuerpos autoinmunes»).

#### *Anticuerpos contra el adalimumab*

(Consulte «REACCIONES ADVERSAS»)

#### *Uso en adultos mayores*

La frecuencia de infecciones serias en pacientes mayores de 65 años que recibieron tratamiento con adalimumab fue mayor que en aquellos menores de 65 años. De los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab en ensayos clínicos, el 9,6% tenía 65 años o más y el 2,0% tenía 75 años o más. Dado que los pacientes adultos mayores suelen tener una mayor incidencia de infecciones, se recomienda tener precaución con el tratamiento para estos pacientes.

#### *Información sobre excipientes*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente «libre de sodio».

## **9. INTERACCIONES**

El efecto del adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento concomitante con metotrexato. La información conseguida no indica la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab o de metotrexato (consulte «Farmacocinética»).

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica, tanto en monoterapia como en combinación con el metotrexato. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró el adalimumab con metotrexato en comparación con la administración como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato provocó una mayor formación de anticuerpos, una mayor depuración y una menor eficacia del adalimumab.

Aparte del metotrexato, no se han estudiado las interacciones entre adalimumab y otros medicamentos como parte de los estudios farmacocinéticos. En los ensayos clínicos del tratamiento de la artritis reumatoide, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que suelen administrarse (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. No se ha estudiado la combinación de adalimumab con ciclosporina, azatioprina y otros tratamientos anti-TNF- $\alpha$ .

## **10. EMBARAZO Y LACTANCIA**

Solamente se dispone de información clínica limitada sobre la exposición de mujeres embarazadas al adalimumab.

Una de las cohortes prospectivas del registro de exposición de embarazo incluía 257 mujeres con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn que no recibieron tratamiento con adalimumab.

La tasa de defectos congénitos mayores (criterio primario de valoración) en todos los embarazos, sin contar los perdidos durante el seguimiento, fue de 10,1% (25/247) en las mujeres que recibieron tratamiento con adalimumab y de 8,1% (9/111) en las mujeres que no recibieron tratamiento.

La información limitada del registro de exposición de embarazo no indica ningún patrón de defectos congénitos mayores. Las diferencias entre los grupos de exposición pueden haber repercutido en la aparición de defectos de nacimiento. En cuanto a los criterios de valoración secundarios como abortos espontáneos, defectos de nacimiento menores, partos prematuros, tamaño al nacer y las infecciones serias u oportunistas, no hubo diferencias claras entre las mujeres que recibieron tratamiento con adalimumab y las que no recibieron tratamiento. No se informaron mortinatos ni neoplasias malignas. La interpretación de la información puede haber sido influenciada por las limitaciones metodológicas del registro, entre ellas el tamaño pequeño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

Debido a la inhibición del TNF- $\alpha$ , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar la respuesta inmunológica normal del recién nacido.

Adalimumab solamente debe administrarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Las mujeres en edad fértil deben considerar la posibilidad de utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante los cinco meses después del tratamiento con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacunas BCG) a infantes expuestos a adalimumab *in utero* durante los cinco meses posteriores de la última administración de ABRILADA a la madre durante el embarazo.

#### *Administración durante la lactancia*

La información limitada de tres casos en la bibliografía publicada indica que el adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y se presenta en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel sérico materno. Se deben considerar también los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo, junto con la necesidad clínica del tratamiento con adalimumab para la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a la administración del adalimumab o por una afección materna subyacente.

## **11. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS**

No se han realizado estudios correspondientes.

## **12. REACCIONES ADVERSAS**

#### *Ensayos clínicos*

Adalimumab se ha estudiado en 9238 pacientes en ensayos controlados y abiertos que duran hasta 60 meses o más. La información se basa en los estudios controlados fundamentales en los que participaron 5963 pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab y 3689 pacientes que recibieron tratamiento con placebo o un comparador activo durante la fase de estudio controlado.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por eventos adversos durante la fase controlada y doble ciego de los estudios fundamentales fue del 6,0% en el grupo de adalimumab y del 5,5% en el grupo de control.

Abajo se enumeran las reacciones adversas (tanto clínicas como relativas a los valores de laboratorio) con adalimumab en pacientes adultos y pediátricos de los ensayos clínicos y de los informes espontáneos en el contexto poscomercialización, según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas (muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); y los casos aislados (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Los datos específicos sobre los niños se ofrecen abajo después de la lista general.

Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. En el cálculo de la frecuencia se incluyeron todas las reacciones que tengan al menos una posible relación causal con el tratamiento con adalimumab, según la agrupación de los términos médicos similares. Se ha incluido la frecuencia más alta de las reacciones adversas observada entre las diversas indicaciones.

Un asterisco (\*) después de la clasificación por órganos y sistemas indica que hay más información en las secciones «CONTRAINDICACIONES», «ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES» y «REACCIONES ADVERSAS». Dos asteriscos (\*\*) indican que la reacción adversa se observó en pacientes que recibieron tratamiento con un antagonista del TNF (incluido el adalimumab). Se han añadido cifras porcentuales para las reacciones adversas muy frecuentes.

*Tabla 2: Reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes espontáneos*

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
--	-------------------	----------------------------

<p><i>Infecciones e infestaciones*</i></p>	<p><i>Frecuentes</i></p> <p><i>Infrecuentes</i></p> <p><i>Raros</i></p>	<p>Infecciones de las vías respiratorias (incluidas las infecciones de las vías respiratorias inferiores y superiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes), infecciones orales (incluidos el herpes simple y el herpes oral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluida la paroniquia, el impétigo, la fascitis necrotizante, la paniculitis y el herpes zóster), infecciones del tracto urinario (incluida la pielonefritis), infecciones sistémicas (incluidas la sepsis y la candidiasis).</p> <p>Infecciones del oído, infecciones intestinales (incluidas la hepatitis, la gastroenteritis viral), infecciones articulares, infecciones del tracto reproductivo (incluidas las infecciones fúngicas vulvovaginales), infecciones fúngicas, infecciones bacterianas, abscesos.</p> <p>Infecciones abdominales (incluida la diverticulitis), infecciones oculares (incluido el herpes simple), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas la histoplasmosis y la infección por el complejo <i>Mycobacterium avium</i>), meningitis viral, infecciones parasitarias severas.</p>
<p><i>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)*</i></p>	<p><i>Infrecuentes</i></p> <p><i>Raros</i></p> <p><i>Casos aislados</i></p>	<p>Neoplasia benigna.</p> <p>Linfoma, melanoma maligno, cáncer de piel sin melanoma (incluido el carcinoma de células escamosas), neoplasia de órganos sólidos (incluidos el cáncer de mama, ovario y testículo), leucemia.</p> <p>Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel), linfoma hepatoesplénico de células T.</p>
<p><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático*</i></p>	<p><i>Frecuentes</i></p> <p><i>Infrecuentes</i></p> <p><i>Raros</i></p>	<p>Leucopenia (incluidas la neutropenia y la agranulocitosis).</p> <p>Anemia, trombocitopenia, linfadenopatía, leucocitosis.</p> <p>Púrpura trombocitopénica idiopática, pancitopenia.</p>
<p><i>Trastornos del sistema inmunológico*</i></p>	<p><i>Infrecuentes</i></p> <p><i>Raros</i></p>	<p>Hipersensibilidad, reacciones alérgicas severas, incluida la anafilaxia y el angioedema.</p> <p>Sarcoidosis, alergias (incluida la alergia estacional).</p>
<p><i>Trastornos endocrinos</i></p>	<p><i>Raros</i></p>	<p>Hipotiroidismo, bocio.</p>
<p><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></p>	<p><i>Infrecuentes</i></p> <p><i>Raros</i></p>	<p>Niveles elevados de lípidos en sangre, hipocalcemia, anorexia, aumento del apetito, hiperglucemia.</p> <p>Valores anormales de sodio en sangre, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperuricemia.</p>
<p><i>Trastornos psiquiátricos</i></p>	<p><i>Infrecuentes</i></p>	<p>Alteraciones del estado de ánimo (incluida la depresión), ansiedad (incluidos el nerviosismo y la</p>

		agitación), insomnio.
<i>Trastornos del sistema nervioso*</i>	<i>Frecuentes</i>	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia.
	<i>Infrecuentes</i>	Deterioro del estado de conciencia, temblores, eventos cerebrovasculares.
	<i>Raros</i>	Trastornos desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), reflejos anormales, dolor de espalda y ciática, síncope, trastornos del equilibrio, trastorno de déficit de atención, parálisis facial.
<i>Trastornos oculares</i>	<i>Infrecuentes</i>	Conjuntivitis, hinchazón ocular, deterioro visual, glaucoma.
	<i>Raros</i>	Blefaritis, iritis, panoftalmitis, iridociclitis.
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	<i>Infrecuentes</i>	Síntomas en los oídos (incluidos el dolor y la hinchazón), vértigo, tinnitus.
	<i>Raros</i>	Sordera.
<i>Trastornos cardíacos*</i>	<i>Infrecuentes</i>	Taquicardia, palpitaciones, infarto de miocardio.
	<i>Raros</i>	Arritmia, fibrilación auricular, insuficiencia coronaria, soplos cardíacos, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca descompensada, derrame pericárdico.
<i>Trastornos vasculares</i>	<i>Infrecuentes</i>	Hipertensión, rubefacción.
	<i>Raros</i>	Estenosis aórtica, oclusión arterial vascular, vasculitis, hematoma, linfedema, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*</i>	<i>Frecuentes</i>	Tos.
	<i>Infrecuentes</i>	Asma, disnea, secreción nasal, estertores, sangrado nasal.
	<i>Raros</i>	Edema faríngeo, enfermedad pulmonar intersticial, pleuritis, neumonitis, congestión del tracto respiratorio superior, úlceras nasales, insuficiencia respiratoria, irritación de la garganta, embolia pulmonar, derrame pleural.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Frecuentes</i>	Diarrea y alteraciones en la motilidad, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, náuseas.
	<i>Infrecuentes</i>	Dispepsia, hemorragia gastrointestinal, reflujo gastroesofágico, síndrome de Sjögren, úlceras bucales, enfermedad inflamatoria intestinal.
	<i>Raros</i>	Gastritis, obstrucción intestinal, pancreatitis, enfermedad diverticular, disfagia, dolor en los dientes, sangrado de encías, prurito oral, queilitis, decoloración de la mucosa oral, edema facial, perforación intestinal.
<i>Trastornos hepatobiliares*</i>	<i>Frecuentes</i>	aumento de las enzimas hepáticas.
	<i>Infrecuentes</i>	toxicidad hepática (incluida la necrosis hepática, la

	<i>Raros</i>	esteatosis hepática).  colecistitis, niveles elevados de bilirrubina en sangre, reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Frecuentes</i>  <i>Infrecuentes</i>  <i>Raros</i>  <i>Casos aislados</i>	erupción cutánea (incluida la erupción cutánea exfoliativa), prurito, dermatitis.  alopecia, acné, eccema, psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa palmoplantar), hematomas (incluyendo púrpura y equimosis), hiperhidrosis, sudores nocturnos, trastornos de la pigmentación de la piel, urticaria.  dermatitis parecida al acné, trastornos del cabello y de las uñas, endurecimiento de la piel, irritación de la piel, vasculitis cutánea, eritema multiforme, angioedema, reacción liquenoide en piel**.  Síndrome de Stevens-Johnson, empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>Frecuentes</i>  <i>Infrecuentes</i>  <i>Raros</i>	Artritis, dolor musculoesquelético.  Espasmos musculares (incluida la elevación de creatina fosfoquinasa en sangre).  Síndrome semejante al lupus, lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis, tendinitis, miositis, sensación de pesadez.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	<i>Infrecuentes</i>  <i>Raros</i>	Hematuria, síntomas en la vejiga y la uretra.  Dolor renal, nicturia, proteinuria, deterioro renal.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	<i>Infrecuentes</i>  <i>Raros</i>	Trastornos vulvovaginales, trastornos del ciclo menstrual.  Quistes en la mama y sensibilidad, disfunción eréctil, trastornos uterinos.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*</i>	<i>Muy frecuente</i>  <i>Frecuente</i>  <i>Infrecuente</i>  <i>Raros</i>	Reacciones en el lugar de la inyección 13%, (grupo de control 7%) (incluidos dolor, inflamación, enrojecimiento o prurito).  Fatiga (incluidos astenia y malestar general).  Dolor en el pecho, fiebre, edema, síntomas semejantes a la gripe, dolor, escalofríos, aumento de peso.  Inflamación, aumento de energía, sensación anormal, inflamación en las mucosas, sensación de calor.
<i>Pruebas complementarias</i>	<i>Infrecuente</i>	Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, prueba de auto anticuerpos positiva (incluido el anticuerpo de ADN de doble hélice), aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre.

	<i>Raros</i>	Análisis de orina anormal.
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos*</i>	<i>Infrecuente</i>  <i>Raros</i>	Lesión accidental, disminución de la audición.  Complicaciones relacionadas con la administración.

#### *Hidrosadenitis supurativa*

El perfil de seguridad de la administración semanal de adalimumab a pacientes con hidrosadenitis supurativa fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

#### *Uveítis*

El perfil de seguridad de adalimumab durante el tratamiento de pacientes con uveítis no infecciosa fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab, a excepción de los eventos relacionados con la enfermedad.

#### *Población pediátrica*

En los niños, la frecuencia y severidad de las infecciones, las reacciones de la hipersensibilidad y reacciones en el lugar de la inyección fueron más altas que en los adultos. Por otra parte, las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos fueron semejantes en cuanto al tipo y la frecuencia. Durante la fase controlada de 32 semanas del estudio de la AIJp, las infecciones se observaron en el 24% de los pacientes (15% en el grupo de control), las reacciones de hipersensibilidad en el 1,5% (0% en el grupo de control) y las reacciones en el lugar de la inyección en el 37% (20% en el grupo de control). Durante todo el tiempo que duró el estudio completo, incluida la fase del estudio de extensión abierto de hasta 4 años, el 80% de los pacientes presentaron infecciones, de las cuales el 6% fueron serias y el 6% de los pacientes presentaron reacciones de hipersensibilidad.

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

En los ensayos controlados fundamentales en adultos y niños, el 13% de todos los pacientes que se trataron con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o inflamación), en comparación con el 7% de todos los pacientes que recibieron tratamiento con placebo o comparador activo. En general, para las reacciones en el lugar de la inyección no hubo necesidad de interrumpir el medicamento.

#### *Infecciones*

En los ensayos controlados fundamentales en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 por paciente-año en pacientes tratados con adalimumab y de 1,46 por pacientes-año en los pacientes tratados con placebo y control activo. La incidencia de las infecciones serias 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. Las infecciones constaron principalmente de infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con adalimumab después de que la infección se resolvió.

En los estudios abiertos y controlados de adalimumab en adultos y niños, se informaron infecciones serias (incluidos casos raros con desenlace mortal), como tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidioidomicosis, infección por neumocistosis, candidiasis [candidiasis bucofaringea] aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis ocurrieron en el plazo de los primeros 8 meses luego de la iniciación del tratamiento y es posible que hayan representado la reactivación de una enfermedad en periodo de latencia.

La incidencia de reactivación de la tuberculosis fue particularmente elevada en dosis de adalimumab que excedieron la dosis recomendada.

#### *Tumores Malignos*

Durante las fases controladas de los estudios fundamentales de adalimumab en adultos de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante,



enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis de moderada a severamente activas, se observaron neoplasias malignas (no se incluyó el cáncer de piel tipo no melanoma ni el linfoma) a una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,9 (4,4; 10,6) por cada 1000 pacientes-año entre 5196 pacientes tratados con adalimumab frente a 6,4 (3,5; 11,9) por cada 1000 pacientes-año entre 3347 pacientes de control (la duración mediana de tratamiento fue de 4,0 meses para adalimumab y 3,9 meses para los pacientes tratados con control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel tipo no melanoma fue de 8,9 (6,1; 13,1) por cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 3,2 (1,3; 7,7) por cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Respecto a estos cánceres de piel, la tasa (intervalo de confianza del 95%) de manifestación del carcinoma de células escamosas fue de 2,7 (1,4; 5,5) por cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 0,6 (0,1; 4,6) por cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfoma fue de 0,7 (0,2; 2,7) por cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,6) por cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

Cuando se combinan los ensayos clínicos controlados y los estudios de extensión abiertos terminados y en curso, la tasa observada de neoplasias malignas (no se incluyen el linfoma ni el cáncer de piel tipo no melanoma) es aproximadamente de 8,6 por cada 1000 pacientes-año. La tasa observada del cáncer de piel de tipo no melanoma es de aproximadamente 9,8 por cada 1000 pacientes-año y la tasa observada del linfoma es de aproximadamente 1,3 por cada 1000 pacientes-año. La duración media de estos estudios fue de aproximadamente 3,3 años; incluyó a 6279 pacientes tratados con adalimumab durante al menos 1 año o a quienes desarrollaron una neoplasia maligna en el plazo de 1 año de iniciación del tratamiento, lo cual representó más de 26.045 pacientes-año.

Según la experiencia posterior a la comercialización desde Enero de 2003 (con predominio en pacientes con artritis reumatoide), la tasa informada de neoplasias malignas (no se incluyó el linfoma ni el cáncer de piel de tipo no melanoma) es de aproximadamente 1,7 por cada 1000 pacientes-año. Para el cáncer de piel no melanoma y el linfoma, se informaron tasas de aproximadamente 0,2 y 0,4 por cada 1000 pacientes-año, respectivamente (consulte «ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES»).

No se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante los ensayos clínicos con adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn.

#### *Anticuerpos autoinmunes*

En los estudios 1 a 5 sobre artritis reumatoide, las muestras séricas recolectadas de pacientes en varios puntos temporales se evaluaron para detectar la presencia de anticuerpos autoinmunes. En estos estudios adecuados y controlados apropiadamente, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y comparador activo que tuvieron resultados negativos iniciales en las titulaciones de anticuerpos antinucleares informaron titulaciones positivas en la semana 24.

Dos de 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante desarrollaron síntomas clínicos que indicaron una aparición nueva del síndrome semejante al lupus. La salud de los pacientes mejoró luego de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente desarrolló nefritis lúpica ni síntomas del sistema nervioso central. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

#### *Psoriasis: nueva aparición y empeoramiento*

Se han informado casos de una nueva aparición de la psoriasis, incluidas la psoriasis pustular y la psoriasis palmoplantar, y de empeoramiento de la psoriasis preexistente con la administración de bloqueadores de TNF, incluido adalimumab. A muchos de estos pacientes se les estaban administrando agentes inmunosupresores concomitantes (p. ej., metotrexato, corticosteroides). Algunos de estos pacientes necesitaron hospitalización. La mayoría de los pacientes con psoriasis presentaron mejoras después de la interrupción del bloqueador de TNF. En algunos pacientes hubo recurrencia de la psoriasis, al administrarse un bloqueador de TNF diferente.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con adalimumab para los casos severos y para los casos que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

#### *Hígado: niveles elevados de ALT*

#### *Artritis reumatoide y artritis psoriásica*

En los ensayos de Fase 3 controlada de adalimumab (40 mg por vía subcutánea cada dos semanas) con un periodo de observación de entre 4 y 104 semanas, se observó un aumento de los niveles de ALT ( $\geq 3$  x LSN) en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes control. Muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan aumentos de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX).

#### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

En un ensayo de Fase 3 controlado de adalimumab, se observó un aumento de los niveles de ALT ( $\geq 3$  x LSN) en el estrato de metotrexato durante el periodo de observación de 32 semanas en el 5,3% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 2,7% de pacientes control. No se observó un aumento de los niveles de ALT en el estrato que no recibió metotrexato.

#### *Enfermedad de Crohn*

En los ensayos de Fase 3 controlados de adalimumab (dosis de carga de 160 mg el Día 1 y 80 mg el Día 15 u 80 mg el Día 1 y 40 mg el Día 15, luego 40 mg cada dos semanas) con un periodo de observación de entre 4 y 52 semanas, se observó un aumento de los niveles de ALT ( $\geq 3$  x LSN) en el 0,9% de pacientes tratados con adalimumab y el 0,9% de los pacientes control.

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

En el ensayo clínico de Fase 3 de adalimumab en niños y adolescentes con la enfermedad de Crohn, se estudiaron por más de 52 semanas de tratamiento la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal que siguieron al tratamiento de inducción ajustados al peso corporal. El aumento de los niveles de ALT  $\geq 3$  x LSN ocurrió en el 2,6% (5/192) de los pacientes, de los cuales a 4 se les administró inmunosupresores concomitantes al inicio del tratamiento.

#### *Colitis Ulcerosa*

En los ensayos de Fase 3 controlados de adalimumab (dosis de carga de 160 mg el Día 1 y de 80 mg en Día 15, luego de 40 mg cada dos semanas) con un periodo de observación de entre 1 y 52 semanas, se observó un aumento de los niveles de ALT ( $\geq 3$  x LSN) en el 1,5% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1% de los pacientes control.

#### *Psoriasis en placa*

En los ensayos de Fase 3 controlados de adalimumab (dosis de carga de 80 mg, luego 40 mg cada dos semanas) con un periodo de observación de entre 12 y 24 semanas, se observó un aumento de los niveles de ALT ( $\geq 3$  x LSN) en un 1,8% de pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de pacientes control.

#### *Espondilitis Anquilosante*

En los ensayos de Fase 3 controlados de adalimumab (40 mg cada dos semanas) con un periodo de observación de entre 12 y 24 semanas, se observó un aumento de los niveles de ALT ( $\geq 3$  x LSN) en el 2,4% de los pacientes tratados con adalimumab y el 0,66% de los pacientes control.

#### *Hidrosadenitis supurativa*

En ensayos controlados de adalimumab (dosis de carga de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, luego 40 mg todas las semanas a partir de la semana 4) con un periodo de observación de entre 12 y 16 semanas, se observó un aumento de niveles de ALT ( $\geq 3$  x LSN) en el 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0,6% de los pacientes control.

#### *Uveítis*

En ensayos controlados de adalimumab (dosis de carga de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg cada dos semanas, a partir de la Semana 1) en pacientes con uveítis en la cual la duración de exposición era de 165,4 pacientes-año para los pacientes tratados con adalimumab y 119,8 pacientes-año en pacientes tratados con la sustancia de control respectiva, se observó un aumento de los niveles de ALT  $\geq 3$  x LSN en el 2,4% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 2,4% de los pacientes control.

En todas las indicaciones, los pacientes con un aumento de ALT en los ensayos clínicos fueron asintomáticos. En la mayoría de los casos, el aumento fue transitorio y se resolvió durante el curso de un tratamiento más extenso. Sin embargo, ha habido informes posteriores a la comercialización muy raros de reacciones hepáticas severas (incluida la insuficiencia hepática) en pacientes a quienes se les administraba bloqueadores de TNF, incluido adalimumab.

#### *Terapia combinada con azatioprina/6-mercaptopurina*

En los estudios en pacientes adultos con enfermedad de Crohn, se observaron incidencias mayores de eventos adversos relacionados con infecciones serias y neoplasias malignas en combinación con adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina en comparación con la monoterapia con adalimumab.

#### *Inmunogenicidad*

La formación de los anticuerpos contra adalimumab se asocia con el aumento de la depuración y la disminución de la eficacia de adalimumab. No hay una correlación aparente entre la presencia de los anticuerpos neutralizadores contra adalimumab y las reacciones adversas. Se desconoce la inmunogenicidad de adalimumab a largo plazo.

Los pacientes con artritis reumatoide en los Estudios 1, 2 y 3 se evaluaron para la formación de anticuerpos contra adalimumab en varios puntos temporales durante los periodos de tratamiento de entre 6 y 12 meses. En los ensayos fundamentales, se hallaron anticuerpos contra adalimumab en 58 de 1053 (5,5%) de pacientes tratados con adalimumab y en 2 de 370 (0,5%) de pacientes tratados con placebo. En pacientes sin metotrexato concomitante (Estudio 2), la tasa fue de 12,4% en comparación con el 0,6% en pacientes tratados al mismo tiempo con metotrexato. Los pacientes que reciben monoterapia con adalimumab a quienes se les administra adalimumab cada dos semanas pueden desarrollar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que se tratan con adalimumab semanalmente. La respuesta de mejora según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR20, por sus siglas en inglés) era más baja entre los pacientes con resultados positivos de anticuerpos que entre los pacientes con resultados negativos de anticuerpos que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas como monoterapia.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, se detectaron anticuerpos contra adalimumab en 27/171 (15,8%) de los pacientes tratados con adalimumab. En pacientes a quienes no se les administró metotrexato concomitante, la incidencia fue 22/86 (25,6%), en comparación con 5/85 (5,9%) que recibían tratamiento de combinación con adalimumab y metotrexato.

En pacientes con artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos contra adalimumab en 38/376 (10%) de pacientes tratados con adalimumab. En pacientes a quienes no se les administró metotrexato concomitante, la incidencia era de 13,5% (24 de 178 pacientes), en comparación con el 7% (14 de 198 pacientes) que recibía tratamiento de combinación con adalimumab y metotrexato.

Se detectaron en pacientes con espondilitis anquilosante anticuerpos contra adalimumab en 17 de 204 pacientes (8,3%) tratados con adalimumab. En pacientes a quienes no se les administró metotrexato concomitante, la incidencia era de 8,6% (16 de 185 pacientes), en comparación con el 5,3% (1 de 19 pacientes) que recibía tratamiento de combinación con adalimumab y metotrexato.

En pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa tratados con adalimumab, se detectaron anticuerpos contra adalimumab en 7 de 269 pacientes (2,6%) con la enfermedad de Crohn y en 19 de 487 pacientes (3,9%) con colitis ulcerosa.

En pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn de moderada a severamente activa tratados con adalimumab, la tasa de desarrollo de anticuerpos fue de 3,3%.

En pacientes con psoriasis en placa a quienes se les administraba adalimumab como monoterapia y que formaron parte de un estudio en el cual el tratamiento se interrumpió y luego se reanudó, la proporción de pacientes con anticuerpos contra adalimumab luego de la reanudación del tratamiento (11 de 482 pacientes; 2,3%) tuvo una proporción similar observada antes de la interrupción (11 de 590 pacientes; 1,9%).

En pacientes con hidrosadenitis supurativa de moderada a severa tratada con adalimumab, se detectaron los anticuerpos contra adalimumab en 10 de 99 pacientes (10,1%).

En pacientes con uveítis no infecciosa, se identificaron anticuerpos contra adalimumab en 4,8% (12/249) de pacientes tratados con adalimumab.

Dado que el análisis de inmunogenicidad es específico al medicamento, la comparación de las tasas de anticuerpos con aquellas observadas con otros medicamentos debe interpretarse con precaución.

### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo [PER.AERreporting@pfizer.com](mailto:PER.AERreporting@pfizer.com), llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico [farmacovigilancia@minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@minsa.gob.pe) a través del formato correspondiente.

## **13. SOBREDOSIS**

No se observó una toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos. El nivel de dosis más alto evaluado fueron varias dosis intravenosas de 10 mg/kg.

## **14. PROPIEDADES/EFECTOS**

*Código ATC*  
L04AB04.

ABRILADA es un producto biológico similar.

### *Mecanismo de acción*

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano producido mediante tecnología de ADN recombinante en células CHO. Se desarrolló utilizando el llamado método de presentación de fagos con cadenas humanas pesadas y ligeras. Esto da como resultado un anticuerpo con regiones variables de cadenas pesadas y ligeras sin secuencias de péptidos animales, lo que da como resultado especificidad para el factor de necrosis tumoral humano (TNF) y las regiones de IgG1 constante humana (cadena pesada) y kappa (cadena ligera). El adalimumab se une con alta afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (TNF- $\alpha$ ) pero no a la linfoxina (TNF- $\beta$ ). Consta de 1330 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kilodaltons.

Adalimumab se une específicamente al TNF y neutraliza la función biológica del TNF al bloquear su interacción con los receptores de TNF p55 y p75 en la superficie celular. El TNF es una citocina de manifestación natural que cumple una función importante en las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales. Se halló un aumento de los niveles de TNF en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, y dicho aumento cumple una función importante en la inflamación patológica y en la destrucción articular, las cuales son características distintivas de la artritis reumatoide.

Adalimumab también modula las respuestas biológicas que se inducen o regulan mediante el TNF, incluidos los cambios de los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM 1, VCAM-1 e ICAM-1 con una concentración inhibitoria del 50% [IC<sub>50</sub>] de 1 a 2 x 10<sup>-10</sup> M).

### *Farmacodinámica*

Luego del tratamiento con adalimumab, se observó una disminución rápida en los niveles de reactantes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva [CRP]), de la tasa de eritrosedimentación (ESR) y de citocinas en suero (IL-6) en comparación con los valores iniciales en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles en suero de metaloproteinasas de matriz (MMP-1 y MMP-3) que contribuyen a la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron después de la administración de adalimumab. La anemia de leve a moderada, el recuento reducido de linfocitos y el aumento de los recuentos de plaquetas y de neutrófilos se observan con frecuencia en los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los pacientes tratados con adalimumab en general presentaban mejoras en estos signos hematológicos de la inflamación crónica.

También se observó un descenso rápido de los niveles de CRP en pacientes con la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis idiopática juvenil poliarticular e hidrosadenitis supurativa después del tratamiento con adalimumab.

En pacientes con la enfermedad de Crohn, se observó una disminución del número de células que expresaron marcadores de inflamación en el colon (sin importancia estadística), incluida una disminución significativa de la expresión de TNF- $\alpha$ .

## *Eficacia Clínica*

### *Artritis reumatoide*

Adalimumab se evaluó en más de 3000 pacientes en todos los ensayos clínicos para la artritis reumatoide. Algunos pacientes se trataron durante un periodo superior a los 60 meses. Se evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de adalimumab durante el tratamiento de la artritis reumatoide en cinco estudios bien controlados, doble ciego y aleatorizados.

El Estudio 1 evaluó a 271 pacientes con artritis reumatoide de moderada a severamente activa, que tenían  $\geq 18$  años, en quienes no funcionó el tratamiento con al menos uno, pero no más de cuatro medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y en quienes la eficacia fue insuficiente con metotrexato en dosis semanales de 12,5 mg a 25 mg (10 mg si había intolerancia a metotrexato) y cuya dosis de metotrexato se mantuvo constante en 10 mg a 25 mg todas las semanas durante el estudio. Los pacientes presentaron inflamación en  $\geq 6$  articulaciones y  $\geq 9$  de sus articulaciones fueron sensibles al tacto. La artritis reumatoide había sido diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology* (ACR), por sus siglas en inglés). Las dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg de adalimumab o placebo se administraron cada dos semanas durante un periodo de 24 semanas.

El Estudio 2 evaluó a 544 pacientes con artritis reumatoide de moderada a severamente activa que tenían  $\geq 18$  años de edad y en quienes no había funcionado el tratamiento con al menos un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad. Los pacientes presentaron inflamación en  $\geq 10$  articulaciones y  $\geq 12$  de sus articulaciones fueron sensibles al tacto; también fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del ACR. Durante un periodo de 26 semanas, se administraron las dosis de 20 mg o 40 mg de adalimumab mediante inyección subcutánea cada dos semanas (opcionalmente con un placebo a la semana siguiente) o todas las semanas.

Se administró el placebo todas las semanas durante la misma duración. Los pacientes no recibieron un tratamiento concomitante con DMARD.

El Estudio 3 evaluó a 619 pacientes con artritis reumatoide de moderada a severamente activa, que tenían  $\geq 18$  años, en quienes la eficacia fue insuficiente con metotrexato en dosis semanales de 12,5 mg a 25 mg (10 mg si había intolerancia a metotrexato) y cuya dosis de metotrexato se mantuvo constante en 12,5 mg a 25 mg todas las semanas durante el estudio. En contraste con el Estudio 1, no era necesario que no hubiera funcionado el tratamiento con un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad (a excepción de metotrexato) en el Estudio 3. Los pacientes presentaron inflamación en  $\geq 6$  articulaciones y  $\geq 9$  de sus articulaciones fueron sensibles al tacto. La artritis reumatoide fue diagnosticada según los criterios del ACR. Hubo tres grupos en este estudio. El Grupo 1 recibió placebo inyectable todas las semanas durante 52 semanas. Al segundo grupo se le administró 20 mg de adalimumab todas las semanas durante un periodo de 52 semanas. Al tercer grupo se le administró 40 mg de adalimumab cada dos semanas y se alternó la administración con placebo inyectable a la semana siguiente. Posteriormente un total de 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta de hasta 5 años de duración y se les administró 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

El Estudio 4 evaluó a 636 pacientes con artritis reumatoide de moderada a severamente activa de  $\geq 18$  años. Estos pacientes cumplieron con los criterios del ACR para el diagnóstico de la artritis reumatoide durante al menos tres meses y presentaron  $\geq 6$  articulaciones inflamadas y  $\geq 9$  articulaciones sensibles al tacto. Los pacientes o no habían sido tratados previamente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, o podían permanecer en la terapia reumatológica preexistente, siempre y cuando esta hubiera sido estable durante un mínimo de 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante un periodo de 24 semanas.

El Estudio 5 se llevó a cabo para investigar la artritis reumatoide temprana y evaluó a 525 pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con la enfermedad temprana activa de moderada a severa (duración de la enfermedad menos de 3 años) que no habían sido tratados previamente con metotrexato. Este estudio evaluó la eficacia de la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato en comparación con la monoterapia con metotrexato para reducir los signos, síntomas y la velocidad de progresión del daño articular en la artritis reumatoide. Se aleatorizó a los pacientes a la terapia combinada de adalimumab 40 mg/metotrexato cada dos semanas o a la monoterapia con metotrexato cada dos semanas. El periodo de tratamiento fue de 104 semanas.

Los resultados de los cinco estudios se expresaron como un porcentaje de pacientes con mejoras en la artritis

reumatoide mediante los criterios de respuesta del ACR. El criterio de valoración primario en los Estudios 1, 2, 3 y el criterio de valoración secundario en el Estudio 4 fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la Semana 24 o 26. El criterio de valoración primario en el Estudio 5 que investigó la artritis reumatoide incipiente fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR50 en la Semana 52. Los Estudios 3 y 5 tenían un criterio de valoración primario adicional en la Semana 52 de retraso de la progresión de la enfermedad (según lo detectado por radiografías). El Estudio 3 también tenía un criterio de valoración primario de cambios en la calidad de vida.

#### Respuesta de ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70 fue coherente en los Estudios 1, 2, 3 y 4. Los resultados para adalimumab 40 mg cada dos semanas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Índices de Respuesta del ACR en los Ensayos Controlados con Placebo (porcentaje de pacientes)

Tasa de respuesta	Estudio 1 <sup>a*</sup>		Estudio 2 <sup>a*</sup>		Estudio 3 <sup>a*</sup>		Estudio 4	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 207	Tratamiento estándar/ Placebo n = 318	Tratamiento estándar/ Adalimumab n = 318
<b>ACR20</b>								
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%	34,9%	53,0%
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%	NA	NA
<b>ACR50</b>								
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%	11,1%	29,2%
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%	NA	NA
<b>ACR70</b>								
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%	3,2%	14,9%
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%	NA	NA

<sup>a</sup> Estudio 1 a las 24 semanas, Estudio 2 a las 26 semanas, Estudio 3 a las 24 y 52 semanas.

<sup>b</sup> 40 mg de Adalimumab administrados cada dos semanas.

<sup>c</sup> MTX = metotrexato.

\* p < 0,01, Adalimumab en comparación con placebo.

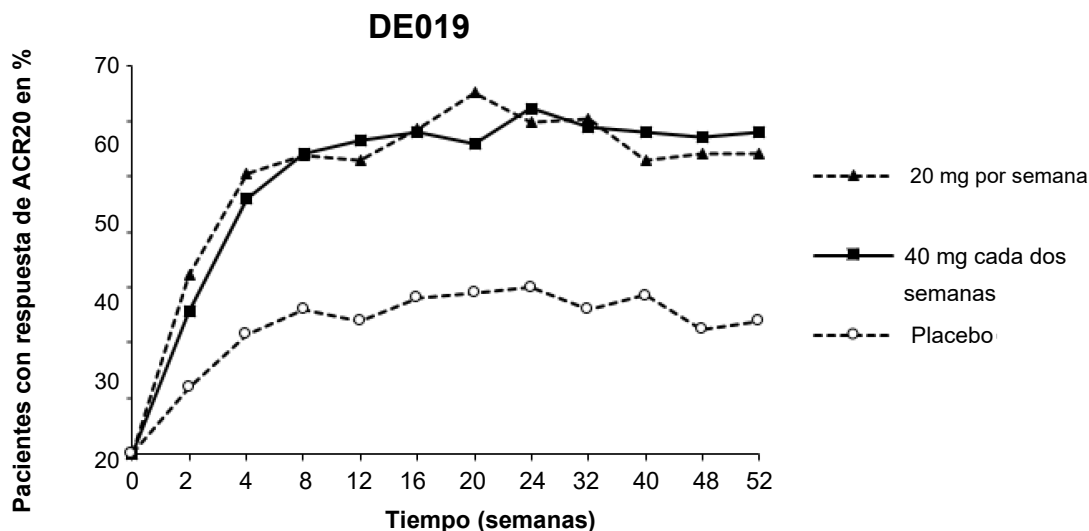
NA = no aplicable.

Los pacientes que recibieron 40 mg de adalimumab una vez por semana en el Estudio 2 también alcanzaron una respuesta de ACR20, ACR50 y ACR70 de importancia estadística del 53,4%, 35,0% y 18,4%, respectivamente, luego de 6 meses.

En los Estudios 1 a 4, se documentó una mejora en todos los componentes individuales de los criterios de respuesta del ACR (cantidad de articulaciones sensibles al tacto e inflamadas, evaluación del médico y del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, evaluación del índice de discapacidad HAQ y valores de CRP [mg/dL]) luego de 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el Estudio 3, estas mejoras también se mantuvieron a lo largo de 52 semanas. Además, las respuestas del ACR se mantuvieron hasta la semana 104 en la mayoría de los pacientes que formaron parte de la fase del estudio de extensión abierto. Los resultados de 2 años del estudio demuestran que un efecto clínico, definido como mantenimiento de respuesta de ACR70 a lo largo de un periodo de 6 meses, pudo alcanzarse en el 24% de los pacientes tratados con adalimumab. Pudo demostrarse un efecto clínico persistente a largo plazo de hasta 5 años durante la fase no controlada del Estudio 3. La respuesta de ACR observada en la Semana 52 pudo mantenerse cuando se administraba adalimumab sin interrupción durante 5 años, con un índice de respuesta de ACR20 del 75,5% en el subgrupo de 220 pacientes evaluados luego de 5 años. La tasa de respuesta ACR70 después de 5 años fue del 34,7%. Fue posible reducir la dosis de metotrexato concomitante en el 25,7% de los pacientes y la dosis de corticosteroides en el 29,9% de los pacientes sin una reducción de la eficacia clínica.

La Figura 1 a continuación ilustra la estabilidad de los índices de respuesta de ACR20 para adalimumab observados en el Estudio 3. En este estudio, el 84,7% de los pacientes que cumplieron con los criterios de respuesta de ACR20 en la Semana 24 lo mantuvieron hasta la Semana 52.

Figura 1: Índices de Respuesta de ACR20 durante 52 Semanas en el Estudio 3



En el Estudio 4, el índice de respuesta de ACR20 en pacientes tratados con adalimumab más la terapia estándar fue mejor en cuanto a la importancia estadística que en pacientes tratados con placebo más la terapia estándar ( $p < 0,001$ ).

En los cuatro estudios, los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron respuestas de ACR20, ACR50 y ACR70 más rápida y frecuentemente que los pacientes tratados con placebo. En el Estudio 1, hubo una diferencia de importancia estadística en la respuesta ACR20 en la Semana 1 (el primer examen como parte del estudio) entre pacientes tratados con adalimumab (26,0%) y los tratados con placebo (5,0%). También se observaron diferencias de importancia estadística en índices de respuesta de ACR20 en los Estudios 2, 3 y 4 en la Semana 2 (primer examen como parte del estudio) entre pacientes tratados con adalimumab (36,4%, 29,1% y 33,7%, respectivamente) y placebo (7,3%, 13,0% y 8,6%, respectivamente). También se observó un patrón similar del tiempo hasta la primera respuesta de ACR50 y ACR70 en los cuatro estudios.

Para algunos pacientes que no están tomando metotrexato concomitante, un aumento en la frecuencia de dosificación de adalimumab a 40 mg por semana podría aportar un beneficio adicional. Esto se confirmó en un estudio abierto, a largo plazo en el que se aumentó la frecuencia de dosificación de 40 mg cada dos semanas a 40 mg por semana en pacientes con solo una respuesta parcial al medicamento.

En el Estudio 5 con pacientes con artritis reumatoide incipiente que no fueron tratados previamente con metotrexato, la terapia de combinación con adalimumab y metotrexato dio como resultado una respuesta de ACR más rápida y significativa en la Semana 52 que la monoterapia con metotrexato y los índices de respuesta se mantuvieron hasta la Semana 104 (consulte la Tabla 4).

Tabla 4: Índices de Respuesta de ACR en el Estudio 5 (como un porcentaje de la cantidad de pacientes)

Respuesta*	MTX n = 257	Adalimumab/MTX n = 268
ACR20		
Semana 52	62,6%	72,8%
Semana 104	56,0%	69,4%

<i>ACR50</i>		
Semana 52	45,9%	61,6%
Semana 104	42,8%	59,0%
<i>ACR70</i>		
Semana 52	27,2%	45,5%
Semana 104	28,4%	46,6%

\* p <0,05, adalimumab/metotrexato en comparación con metotrexato para ACR20.

\* p <0,001, adalimumab/metotrexato en comparación con metotrexato para ACR50 y ACR70.

Todos los componentes individuales de la respuesta de ACR demostraron mejoras en la Semana 52 bajo el tratamiento con adalimumab/metotrexato y se mantuvo hasta la Semana 104. Durante el transcurso del estudio de 2 años, el 48,5% de pacientes que recibían una terapia de combinación con adalimumab/metotrexato alcanzaron una respuesta clínica significativa (ACR70 durante seis meses) en comparación con el 27,2% de los pacientes que recibían monoterapia con metotrexato (p <0,001).

*Tabla 5: Índices de Respuesta de DAS28 en el Estudio 5 para Pacientes con Artritis Reumatoide Incipiente*

<i>Respuesta según el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS28)</i>	<i>MTX n = 257</i>	<i>Adalimumab/MTX n = 268</i>
<i>Cambio medio respecto del valor basal</i>		
Periodo Inicial (media)	6,3	6,3
Semana 52 (media ± DE)	-2,8 ± 1,4	-3,6 ± 1,3*
Semana 104 (media ± DE)	-3,1 ± 1,4	-3,8 ± 1,3*
<i>Remisión (DAS28 &lt;2,6)</i>		
Semana 52 (porcentaje de pacientes)	20,6%	42,9%

\* p <0,001, adalimumab/metotrexato en comparación con metotrexato.

#### *Respuesta radiográfica*

En el Estudio 3, donde los pacientes tratados con adalimumab presentaron una duración media de la artritis reumatoide de aproximadamente 11 años, el daño estructural de las articulaciones se evaluó radiográficamente y se expresó como un cambio en el puntaje total de Sharp (TSS) modificado y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje de estrechamiento del espacio articular (JSN). Se observó una diferencia de importancia estadística en el cambio en el puntaje total de Sharp modificado y el puntaje de erosión luego de 6 meses y se mantuvo hasta el Mes 12. Luego de 52 semanas, los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato demostraron menos cambios radiográficos que los pacientes que recibían solamente metotrexato. Este efecto en términos de progresión retrasada del cambio estructural se pudo mantener durante 5 años.

De los pacientes tratados originalmente con adalimumab 40 mg cada 2 semanas, el 55% se evaluó radiográficamente luego de 5 años. Se mantuvo la reducción en el índice de progresión del daño estructural y se pudo detener la progresión del daño estructural por completo en el 50% de los pacientes restantes, como se demostró mediante un cambio en el TSS de 0 o menor. Los pacientes tratados con metotrexato durante la fase a doble ciego del estudio demostraron una progresión mínima del daño estructural cuando se trataron con adalimumab durante la parte abierta del estudio.

*Tabla 6: Cambios Radiográficos Durante 12 Meses en el Estudio 3 con Metotrexato de Base*

	<i>Placebo n = 200</i>	<i>Adalimumab<sup>a</sup> n = 207</i>	<i>Diferencia entre adalimumab<sup>a</sup> y placebo</i>	<i>Valor p</i>
Cambio en el puntaje total de Sharp modificado (medio)	2,7	0,1	-2,6	= 0,001 <sup>b</sup>
Cambio en las erosiones (medio)	1,6	0,0	-1,6	= 0,001



No hubo nuevas erosiones (% de pacientes)	46,2	62,9	16,7	= 0,001
Cambio en el puntaje de JSN (medio)	1,0	0,1	-0,9	= 0,002

<sup>a</sup> 40 mg administrados cada dos semanas.

<sup>b</sup> Según el análisis de los valores medios medidos con el TSS.

En el Estudio 5 que investigaba la artritis reumatoide incipiente, los pacientes tratados con adalimumab presentaron una duración media de la artritis reumatoide de menos de nueve meses y no habían recibido previamente metotrexato. El daño estructural de las articulaciones se evaluó radiográficamente y se expresó como un cambio en el puntaje total de Sharp (TSS) modificado. Los resultados de la Semana 52 se muestran en la Tabla 7. Se observaron cambios de importancia estadística en el puntaje total de Sharp modificado y el puntaje de erosión en la Semana 52 y se mantuvieron en la Semana 104.

*Tabla 7: Cambio Medio Radiográfico en la Semana 52 en el Estudio 5*

	MTX n = 257 IC del 95%	Adalimumab/MTX n = 268 IC del 95%	Valor p*
Puntaje total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001
Puntaje de Erosión	3,7 (2,7-4,7)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001
Puntaje de JSN	2,0 (1,2-2,8)	0,5 (0-0,1)	<0,001

\* Comparación entre adalimumab/metotrexato y metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney.

El porcentaje de pacientes sin progresión (cambio desde el periodo inicial en el puntaje total de Sharp modificado  $\leq 0,5$ ) fue significativamente más alto con la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato en comparación con la monoterapia con metotrexato en la Semana 52 (63,8% y 37,4%, respectivamente,  $p < 0,001$ ) y en la Semana 104 (61,2% y 33,5%, respectivamente,  $p < 0,001$ ).

Como parte de la fase de estudio de extensión abierto del estudio 3, el 77% de los pacientes tratados originalmente con adalimumab se evaluaron radiográficamente luego de 2 años. Se mantuvo la prevención de la progresión del daño estructural. El 54% de los pacientes estudiados no presentaron progresión del daño estructural, como se demuestra por un cambio en el TSS de 0 o menor.

#### *Calidad de vida y función física*

La calidad de vida relacionada con la salud, que fue un criterio de valoración preespecificado en la Semana 52 en el Estudio 3, se evaluó en los cuatro ensayos adecuados y bien controlados mediante el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ). Todos los cronogramas de tratamiento/dosis de adalimumab en los cuatro estudios demostraron una mejora mayor de importancia estadística en el índice de discapacidad HAQ desde el periodo inicial hasta el Mes 6 en comparación con placebo. En el Estudio 3, la mejora media (IC) en el HAQ entre el periodo inicial y la Semana 52 fue de -0,60 (-0,65; -0,55) en pacientes tratados con adalimumab/metotrexato y -0,25 (0,33; -0,17) en pacientes tratados con placebo/metotrexato ( $p < 0,001$ ). En el 82% de los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato que alcanzó una mejora en el HAQ de 0,5 o más en la Semana 52, esta mejora se mantuvo hasta el Mes 60 de la fase del estudio de extensión abierto.

En el Estudio 5, el estudio controlado en comparación con metotrexato en los casos de artritis reumatoide incipiente, la mejora en el índice de discapacidad HAQ y el componente físico del SF-36 en la Semana 52 fue mayor ( $p < 0,001$ ) con la terapia de combinación con adalimumab/metotrexato que con la monoterapia con metotrexato y la mejora se mantuvo hasta la Semana 104.

La calidad de vida relacionada con la salud también se evaluó en los cuatro estudios adecuados y bien controlados mediante el Cuestionario de Salud en el Formulario Breve (SF-36). En los cuatro estudios, todas las frecuencias de dosis/inyección de adalimumab mostraron una mejora mayor de importancia estadística en comparación con placebo en los puntajes resumidos para los componentes físicos del SF-36 desde el periodo inicial hasta el Mes 6; en el Estudio 3, esta mejora se mantuvo hasta la Semana 52. Los puntajes resumidos para los componentes mentales del SF-36 en los Estudios 2 y 4 también tuvieron importancia estadística mayor en el Mes 6 en comparación con el placebo. En los cuatro estudios, los puntajes de dolor y vitalidad del SF-36 demostraron una mejora mayor de importancia estadística desde el periodo inicial hasta el Mes 6 para la dosis de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en comparación con

placebo. Estos resultados fueron respaldados por los puntajes medidos con la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACIT), que presentaron una disminución de importancia estadística de la fatiga en el Mes 6 en los tres estudios analizados; en el Estudio 3, este resultado se mantuvo hasta la Semana 52. El SF-36 se midió hasta la Semana 156 (3 años) y la mejora se mantuvo durante este periodo en pacientes que permanecieron en el estudio.

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

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos de 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. Los pacientes se estratificaron en dos grupos para el análisis: tratados con metotrexato (MTX) o sin MTX. Los pacientes recibieron dosis estables de AINE y/o prednisona ( $\leq 0,2$  mg/kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase abierta de preinclusión (OL LI), todos los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante 16 semanas. La distribución de pacientes se presenta en la Tabla 8.

*Tabla 8: Distribución de Pacientes por Edad y Dosis de Adalimumab Administrada Durante la Fase OL LI*

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

Los pacientes con una respuesta ACR30 pediátrica en la Semana 16 se aleatorizaron en la fase a doble ciego (DB) del estudio y recibieron ya sea adalimumab (24 mg/m<sup>2</sup> hasta una dosis única máxima de 40 mg) o placebo cada dos semanas durante un máximo de 32 semanas o hasta la exacerbación de la enfermedad. Los criterios para la exacerbación de la enfermedad se definieron como un empeoramiento de  $\geq 30\%$  desde el periodo inicial en  $\geq 3$  de 6 criterios primarios del ACR pediátrico,  $\geq 2$  articulaciones activas y la mejora de un  $>30\%$  en no más de 1 de los 6 criterios. Luego de 32 semanas o en la exacerbación de la enfermedad, los pacientes estuvieron aptos para ser transferidos a la fase del estudio de extensión abierto (OLE).

En la fase OL LI, el 94,1% (80 de 85) de los pacientes en terapia de combinación con adalimumab y MTX y el 74,4% (64 de 86) de los pacientes en monoterapia con adalimumab alcanzaron una respuesta de ACR30 en la semana 16. Los resultados de la fase a doble ciego se muestran en la Tabla 9.

*Tabla 9: Respuesta ACR30 Pediátrica en los Resultados de la Eficacia del Estudio de AIJ*

Doble ciego 32 semanas	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Exacerbación de la enfermedad luego de 32 semanas <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Tiempo mediano para la exacerbación de la enfermedad	>32 semanas	20 semanas	>32 semanas	14 semanas

<sup>a</sup> Las respuestas ACR30/50/70 pediátrica en la semana 48 fueron significativamente mayores que las de los pacientes tratados con placebo.

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

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

De los pacientes que respondieron a la semana 16 (n = 144), las respuestas ACR30/50/70/90 pediátricas se mantuvieron hasta por seis años en la fase OLE en pacientes que recibieron adalimumab durante todo el estudio. En general, 19 pacientes (11 en el grupo etario de 4 a 12 años en el periodo inicial y 8 en el grupo etario de 13 a 17 años en el periodo inicial) fueron tratados durante 6 años o más.

Las respuestas generales fueron mejores y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando se trataron con la combinación de adalimumab y MTX en comparación con adalimumab solo. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda ABRILADA para la administración en combinación con MTX. La monoterapia con adalimumab solamente se recomienda en pacientes en los que no es adecuado la administración de MTX (consulte «DOSIS/ADMINISTRACIÓN»).

### Artritis psoriásica

La eficacia de adalimumab se evaluó en 413 pacientes. El estudio principal trató a 313 pacientes adultos con artritis psoriásica de moderada a severa con una respuesta inadecuada a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Al momento de la aleatorización, 158 (50,5%) de los pacientes tratados estaban tomando metotrexato. Adalimumab se administró como una dosis de 40 mg cada dos semanas durante un periodo de 24 semanas. Luego de terminar el estudio, 383 pacientes se incluyeron en una fase de extensión abierta en la que se administró adalimumab cada dos semanas. 382 de los pacientes inscritos fueron tratados al menos al comienzo con adalimumab como parte de este estudio de extensión. Consulte a continuación los resultados en pacientes evaluables luego de 48 a 144 semanas.

### Índice de respuesta del ACR y PASI (por sus siglas en inglés)

La Tabla 10 muestra que adalimumab fue superior que el placebo en todas las determinaciones de la actividad de la enfermedad ( $p < 0,001$ ). Entre los pacientes con artritis psoriásica que recibieron adalimumab, el efecto clínico fue aparente al momento de la primera visita (Semana 2); este efecto fue significativo en la Semana 12 y se mantuvo hasta las 24 semanas de tratamiento.

Los pacientes con psoriasis que afecta al menos el 3% del área de superficie corporal se evaluaron según el Índice de la Severidad y Área de la Psoriasis (PASI). Según la medición del PASI, las lesiones cutáneas relacionadas con la psoriasis mejoraron en comparación con el placebo en esos pacientes.

El índice de respuesta fue comparable con y sin metotrexato.

Las respuestas del ACR se mantuvieron hasta las 136 semanas en el periodo de extensión abierto.

Tabla 10: Índices de Respuesta del ACR y PASI en un Estudio Controlado con Placebo de Pacientes con Artritis Psoriásica (porcentaje de pacientes)

Respuesta*	Placebo	Adalimumab
	<i>N</i> = 162	<i>N</i> = 151
<i>ACR20</i>		
Semana 12	14%	58%
Semana 24	15%	57%
<i>ACR50</i>		
Semana 12	4%	36%
Semana 24	6%	39%
<i>ACR70</i>		
Semana 12	1%	20%
Semana 24	1%	23%
	<i>N</i> = 69	<i>N</i> = 69
<i>PASI50</i>		
Semana 12	15%	72%
Semana 24	12%	75%
<i>PASI75</i>		
Semana 12	4%	49%
Semana 24	1%	59%

\*  $p < 0,001$  para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

Los cambios radiográficos se evaluaron en los estudios de artritis psoriásica. Las radiografías de las manos, muñecas y pies se tomaron al comienzo del estudio (periodo inicial) y en la Semana 24 de la fase a doble ciego en la que los pacientes se encontraban en tratamiento ya sea con adalimumab o placebo y en la Semana 48 cuando todos los pacientes se encontraban en tratamiento con adalimumab. Se utilizó un puntaje total

de Sharp modificado (mTSS) que incluyó articulaciones interfalángicas distales (es decir, no idénticas al puntaje total de Sharp utilizado para la artritis reumatoide).

En comparación con placebo, adalimumab redujo el índice de progresión del daño articular periférico. En el puntaje total de Sharp modificado, se observó un cambio en el periodo inicial de  $0,8 \pm 2,5$  (media  $\pm$  DE) en el grupo de placebo (en la semana 24) en comparación con  $0,0 \pm 1,9$  en el grupo de adalimumab (en la semana 48, n = 133) ( $p < 0,001$ ).

El 84% de los pacientes tratados con adalimumab que no presentaron una progresión radiográfica entre el periodo inicial y la Semana 48 (n = 102) tampoco mostraron una progresión radiográfica en la Semana 144.

Como se evaluó mediante el índice de discapacidad HAQ y la Encuesta Breve de Salud (SF-36), los pacientes tratados con adalimumab presentaron una mejora de importancia estadística en la función física en la Semana 24 en comparación con los pacientes tratados con placebo.

La mejora en la función física se mantuvo en la fase de extensión abierta del estudio para la Semana 136.

#### *Enfermedad de Crohn*

La seguridad y la eficacia de dosis múltiples de adalimumab se evaluaron en más de 1500 pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a severamente activa (índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI]  $\geq 220$  y  $\leq 450$ ) en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se permitió la administración concomitante de dosis estables de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores y el 80% de los pacientes recibieron al menos uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI  $< 150$ ) en dos estudios (CLASSIC I y GAIN). En el estudio CLASSIC I, 299 pacientes no tratados previamente con antagonistas del TNF se aleatorizaron a cuatro grupos de tratamiento; el grupo de placebo recibió placebo en las Semanas 0 y 2, el grupo 160/80 recibió adalimumab 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, el grupo 80/40 fue tratado con 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 y el grupo 40/20 fue tratado con 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2. En el estudio GAIN, 325 pacientes que habían perdido la respuesta a o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir ya sea adalimumab 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2 o placebo en las Semanas 0 y 2.

El mantenimiento de la remisión clínica se evaluó en el estudio CHARM. En este estudio, 854 pacientes recibieron el tratamiento abierto con adalimumab en una dosis de 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2. En la Semana 4, se aleatorizó a los pacientes para que recibieran adalimumab 40 mg cada dos semanas, adalimumab 40 mg todas las semanas o placebo. La duración total del estudio fue de 56 semanas. Se estratificaron y se analizaron los pacientes con una respuesta clínica (disminución en el CDAI  $\geq 70$ ) en la Semana 4 (separado de aquellos sin respuesta clínica en la Semana 4). Se permitió la reducción de los corticosteroides después de la Semana 8.

#### *Resultados clínicos*

En comparación con el placebo, un porcentaje mayor con importancia estadística de los pacientes tratados con adalimumab 160 mg/80 mg en los estudios CLASSIC I y GAIN alcanzó la inducción de la remisión clínica en la Semana 4, independientemente de si los pacientes no se trataron previamente con antagonistas del TNF o se habían expuesto a infliximab anteriormente (consulte la Tabla 11).

*Tabla 11: Inducción de la Remisión y Respuesta Clínica (porcentaje de pacientes)*

	<i>CLASSIC I: Pacientes no tratados previamente con infliximab</i>		<i>GAIN: Pacientes tratados anteriormente con infliximab</i>	
	<i>Placebo N = 74</i>	<i>Adalimumab 160 mg/80 mg N = 76</i>	<i>Placebo N = 166</i>	<i>Adalimumab 160 mg/80 mg N = 159</i>
<i>Semana 4</i>				
Remisión clínica	12%	36%*	7%	21%*
Respuesta clínica	24%	50%**	25%	38%**

(CR-100)				
Respuesta clínica (CR-70)	34%	58%**	34%	52%**

Todos los valores p son comparaciones por pares de las proporciones de adalimumab frente a placebo.

\* p <0,001.

\*\* p <0,01.

En el estudio CHARM, el 58% (499/854) de los pacientes tenían respuesta clínica en la Semana 4 y se evaluaron en el análisis primario. De los pacientes con respuesta clínica en la Semana 4, el 48% había estado expuesto previamente a otra terapia anti-TNF. En los grupos de mantenimiento con adalimumab, una proporción mayor con importancia estadística de pacientes que tuvieron respuesta clínica en la Semana 4 alcanzaron la remisión clínica en las Semanas 26 y 56 comparado con los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo. Además, una proporción más alta con importancia estadística de pacientes en los grupos de mantenimiento con adalimumab que recibían tratamiento concomitante con corticosteroides en el periodo inicial estaban en remisión clínica en las Semanas 26 y 56 y pudieron suspender el consumo de corticosteroides durante al menos 90 días comparado con los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (consulte la Tabla 12).

En un análisis post hoc, adalimumab redujo de forma estadísticamente significativa las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y las operaciones intraabdominales en la fase a doble ciego del estudio en comparación con placebo.

Tabla 12: Mantenimiento de la Remisión Clínica y Respuesta (porcentaje de pacientes)

	Placebo	Adalimumab 40 mg cada dos semanas	Adalimumab 40 mg todas las semanas
<i>Semana 26</i>	<i>N = 170</i>	<i>N = 172</i>	<i>N = 157</i>
Remisión clínica	17%	40%*	47%*
Respuesta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Respuesta clínica (CR-70)	28%	54%*	56%*
Pacientes con remisión libre de esteroides por $\geq 90$ días <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<i>Semana 56</i>	<i>N = 170</i>	<i>N = 172</i>	<i>N = 157</i>
Remisión clínica	12%	36%*	41%*
Respuesta clínica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Respuesta clínica (CR-70)	18%	43%*	49%*
Pacientes con remisión libre de esteroides por $\geq 90$ días <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)**	20% (15/74)**

\* p <0,001 para adalimumab frente a placebo (comparación por pares de las proporciones).

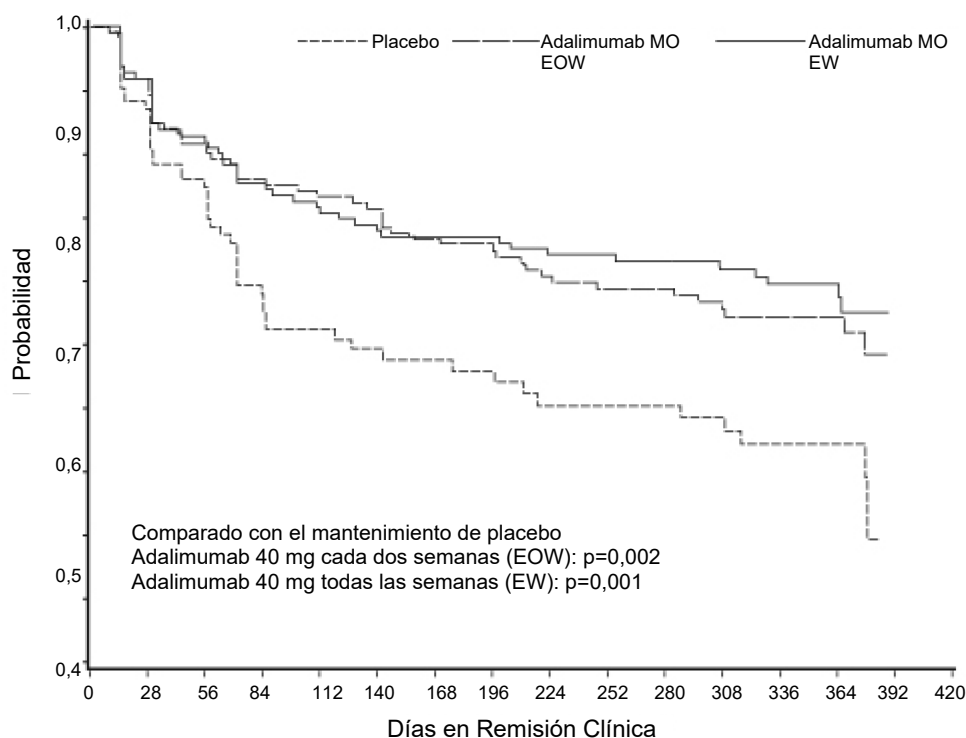
\*\* p <0,002 para adalimumab frente a placebo (comparación por pares de las proporciones).

<sup>a</sup> De quienes recibieron corticosteroides en el periodo inicial.

Los resultados de remisión clínica que se muestran en la Tabla 12 fueron relativamente constantes, independientemente de la exposición previa a los antagonistas del TNF.

Entre los pacientes que tuvieron respuesta en la Semana 4 y que alcanzaron la remisión durante el estudio, los pacientes en los grupos de mantenimiento con adalimumab pudieron mantener esta remisión durante un tiempo significativamente más prologado que los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (consulte la Figura 2).

Figura 2: Días con Remisión Clínica en Pacientes que Alcanzaron la Remisión Clínica en el Estudio CHARM (población con intención de tratar)



Entre los pacientes que no mostraron respuesta en la Semana 4, se observó una respuesta en la Semana 12 en el 43% de los pacientes en los grupos de mantenimiento con adalimumab comparado con el 30% de los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo. Estos resultados indican que la terapia de mantenimiento continua hasta la Semana 12 puede ser beneficiosa para algunos pacientes que no hayan respondido en la Semana 4. La continuación de la terapia más allá de las 12 semanas no resultó en respuestas significativamente mayores (consulte «DOSIS/ADMINISTRACIÓN»).

117/276 pacientes del estudio CLASSIC I y 272/777 pacientes de los estudios GAIN y CHARM siguieron el tratamiento con adalimumab durante por lo menos 3 años en un estudio de extensión abierto. 88 y 189 pacientes, respectivamente, siguieron estando en remisión clínica luego de 3 años. La respuesta clínica (CR-100) se mantuvo en 102 y 233 pacientes, respectivamente.

Se evaluó a 135 pacientes en el estudio por endoscopia M05-769 aleatorizado, controlado con placebo (estudio EXTEND); el criterio primario de valoración fue la curación de la mucosa (que se define como la resolución de la ulceración de la mucosa). Los pacientes se aleatorizaron después de una fase de inducción con adalimumab de 4 semanas. En la Semana 12, el 27,4% de los pacientes tratados con adalimumab mostraron curación de la mucosa, en comparación con el 13,1% de los pacientes tratados con placebo ( $p = 0,056$ ); en la Semana 52, el 24,2% de los pacientes tratados con adalimumab mostraron curación de la mucosa, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Resultados a partir de los resultados comunicados por los pacientes

En los estudios CLASSIC I y GAIN se alcanzó una mejora estadísticamente significativa según lo evaluado mediante el puntaje total calculado a partir del Cuestionario de la Enfermedad Intestinal Inflamatoria (IBDQ), específico para la enfermedad, en la Semana 4 en pacientes aleatorizados al tratamiento con adalimumab 160 mg/80 mg comparado con el placebo. Se observó una mejora estadísticamente significativa desde el periodo inicial en el puntaje total del IBDQ en las Semanas 26 y 56 en los grupos tratados con adalimumab comparado con el grupo de placebo.

#### Calidad de vida y función física

En el estudio de artritis psoriásica se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud y la función física

mediante el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ). Los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una mayor mejora con importancia estadística en el índice de discapacidad del HAQ desde el periodo inicial hasta la Semana 24 en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Los resultados de la Encuesta Breve de Salud (SF-36) respaldan estos hallazgos, con puntajes estadísticamente significativos en el resumen del componente físico (PCS), además de puntajes con importancia estadística de los dominios de dolor y vitalidad.

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

Se evaluó la seguridad y la eficacia en un estudio aleatorizado, doble ciego en 192 niños y adolescentes entre los 6 y 17 años (inclusive) con enfermedad de Crohn (EC) de moderada a severa que se define como un puntaje  $>30$  en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI).

El estudio inscribió a pacientes que habían presentado fracaso del tratamiento con la terapia convencional para la EC (incluyendo un glucocorticoide y/o un inmunosupresor); también se incluyó a pacientes que habían perdido la respuesta clínica o habían sido intolerantes a la terapia con infliximab.

Todos los pacientes recibieron la terapia abierta de inducción en una dosis basada en el peso corporal al inicio del estudio: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 para pacientes  $\geq 40$  kg y 80 mg y 40 mg para los sujetos  $<40$  kg.

En la semana 4, los pacientes se aleatorizaron 1:1 en función de su peso corporal en ese momento al régimen de tratamiento en la dosis estándar (20 mg cada dos semanas para pacientes  $<40$  kg y 40 mg para pacientes  $\geq 40$  kg) o a un régimen de dosis baja (10 mg cada dos semanas para pacientes  $<40$  kg y 20 mg para pacientes  $\geq 40$  kg).

#### *Resultados de eficacia*

El criterio primario de valoración del estudio fue la remisión clínica en la Semana 26, que se definió como un puntaje del PCDAI  $\leq 10$ .

En la Semana 26, las tasas de remisión clínica y respuesta clínica (que se define como la reducción en el puntaje del PCDAI de por lo menos 15 puntos desde el periodo inicial) fueron 38,7% y 59,1% para el régimen de dosis estándar (N = 93) y 28,4% y 48,4% para los pacientes con el régimen de dosis baja (N = 95). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de remisión clínica y respuesta clínica en la Semana 26 ( $p = 0,075$  y  $p = 0,073$ , respectivamente).

En la Semana 52, las tasas de remisión clínica y respuesta clínica fueron 33,3% y 41,9% para la dosis estándar y 23,2% y 28,4% para pacientes con la dosis baja. La diferencia en la tasa de respuesta clínica en la Semana 52 fue estadísticamente significativa ( $p = 0,038$ ).

De los pacientes que recibieron la dosis estándar, el 84,8% suspendieron la administración de los glucocorticoides en la Semana 26 y el 69,7% en la Semana 52 (N = 33). La interrupción de la administración de los inmunosupresores (a criterio del Investigador en la Semana 26 o después de esta, si el paciente cumplió con los criterios de respuesta clínica) fue del 30,0% en la Semana 52 (N = 60). La remisión de las fístulas (que se define como el cierre de todas las fístulas que estaban drenando al inicio del estudio durante por lo menos dos visitas consecutivas durante el estudio) fue de 46,7% en la Semana 26 y 40,0% en la Semana 52 para pacientes con la dosis estándar (N = 15).

De los pacientes que recibieron la dosis más baja, la interrupción de la administración de los glucocorticoides en la Semana 26 fue del 65,8% y en la Semana 52 del 60,5%. La interrupción de la administración de los inmunosupresores fue del 29,8% en la Semana 52 (N = 57). La remisión de las fístulas fue del 38,1% en la Semana 26 y 23,8% en la Semana 52 para pacientes con la dosis baja (N = 21).

Se observaron aumentos (mejora) estadísticamente significativos en la altura y el índice de masa corporal desde el periodo inicial hasta la Semana 26 y 52 para ambos grupos de tratamiento.

Además, se observaron mejoras estadística y clínicamente significativas desde el periodo inicial en ambos grupos de tratamiento para los parámetros de calidad de vida (incluido IMPACT III).

#### *Colitis ulcerosa*

Se evaluó la seguridad y la eficacia en pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severamente activa (puntaje de Mayo de 6 a 12 con subpuntaje de endoscopia de 2 a 3) en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Se permitió el tratamiento concomitante a largo plazo con aminosalicilatos, glucocorticoides y/o agentes inmunomoduladores.

La inducción de la remisión clínica (que se define como el puntaje de Mayo  $\leq 2$  sin ningún subpuntaje individual  $>1$ ) se evaluó en 390 pacientes no tratados previamente con bloqueadores del TNF que recibieron placebo o 160 mg/80 mg de adalimumab u 80 mg/40 mg de adalimumab en las Semanas 0 y 2, seguido de placebo o adalimumab 40 mg en las Semanas 4 y 6. En la fase de mantenimiento subsiguiente todos los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

En la Semana 8, se había alcanzado la remisión clínica en el 18% de los pacientes con una dosis de inducción de 160 mg/80 mg de adalimumab frente al 9% con placebo ( $p = 0,031$ ). En la dosis de inducción de 80 mg/40 mg, no se observó ninguna superioridad estadísticamente significativa de adalimumab (10%,  $p = 0,833$ ).

La eficacia durante la fase de inducción y mantenimiento (52 semanas en total) se comparó en 248 pacientes con 160 mg/80 mg/40 mg cada dos semanas frente a 246 pacientes con placebo. En la Semana 8 y la Semana 52, la remisión se alcanzó en el 16,5% ( $p = 0,019$ ) y 17,3% ( $p = 0,004$ ) de los pacientes con adalimumab y en el 9,3% y 8,5% de los pacientes con placebo, respectivamente. Las tasas de respuesta sostenida, remisión y curación de la mucosa se resumen en la Tabla 13:

*Tabla 13: Respuesta sostenida, Remisión y Curación de la mucosa en el Estudio II de CU, Porcentaje de pacientes (IC del 95%)*

	<i>Placebo e intervalo de confianza del 95%</i>	<i>Adalimumab 40 mg cada dos semanas e intervalo de confianza del 95%</i>
<i>Semana 8 y 52</i>		
Respuesta sostenida	12% (IC del 8,1-16,3)	24%** (IC del 18,5-29,1)
Remisión sostenida	4% (IC del 1,6-6,5)	8%* (IC del 5,0-11,9)
Curación de la mucosa sostenida	11% (IC del 6,7-14,4)	19%* (IC del 13,7-23,4)

<sup>a</sup> Intervalo de confianza para la proporción, en función de la aproximación normal de la distribución binomial.

La remisión clínica se definió como el puntaje de Mayo  $\leq 2$  sin ningún subpuntaje  $>1$ .

\*  $p < 0,05$  para adalimumab frente a placebo.

\*\*  $p < 0,001$  para adalimumab frente a placebo.

La curación de la mucosa se definió como un subpuntaje de endoscopia de 0 o 1.

Respuesta definida como una disminución en el puntaje de Mayo  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  desde el periodo inicial, además de una disminución en el subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1 o una reducción de  $\geq 1$  punto en este subpuntaje desde el periodo inicial.

De los 125 pacientes que tuvieron una respuesta en la Semana 8, 59 (47%) todavía mostraron una respuesta en la Semana 52, 36 (29%) estuvieron en remisión, 51 (41%) tuvieron curación de la mucosa y 18 (20% de los 90 pacientes con respuesta en la semana 8 y tratamiento con esteroides en el periodo inicial) estuvieron en remisión libre de esteroides durante  $\geq 90$  días.

En el análisis general de ambos estudios de CU, se observó una reducción estadísticamente significativa en las hospitalizaciones por todas las causas y en las hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa.

Un poco menos del 40% de los pacientes en el Estudio II de CU había fracasado con la terapia anti-TNF previa con infliximab. En estos pacientes la eficacia de adalimumab se redujo en comparación con aquella en pacientes no tratados previamente con anti-TNF. En este subgrupo, la remisión en la Semana 52 se alcanzó en un 10% con adalimumab frente a 3% con placebo ( $p = 0,039$ ).

Los pacientes de los estudios I y II de CU tenían la opción de recibir un tratamiento adicional en el estudio abierto a largo plazo (CU III). Tres años después del tratamiento con adalimumab, el 75% (301/402) aún estuvo en remisión clínica según el puntaje parcial de Mayo.

Se alcanzó una mejora en la calidad de vida en la Semana 52 frente a placebo ( $p = 0,007$ ), medida mediante



el puntaje total específico de la enfermedad del IBDQ (Cuestionario de la Enfermedad Intestinal Inflamatoria).

#### *Espondilitis Anquilosante*

La eficacia de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo durante 24 semanas en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (actividad de la enfermedad [Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante {BASDAI}] >4 [valor medio inicial de 6,3 tanto en el grupo de adalimumab como en el grupo de placebo]) que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia estándar. Como terapia concomitante, 79 pacientes (20,1%) recibieron medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y 37 (9,4%) recibieron glucocorticoides. El periodo a ciego se siguió con un periodo de extensión abierto durante el cual los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab vía subcutánea cada dos semanas por hasta 28 semanas adicionales.

En el estudio más grande con 315 pacientes, los resultados mostraron mejoras estadísticamente significativas en los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab comparado con los de placebo. La respuesta significativa se observó primero después de dos semanas y se mantuvo hasta la Semana 24.

Las tasas de respuesta 20/50/70 de la *Evaluación en la Espondilitis Anquilosante (ASAS)* se alcanzaron en la semana 12 en el 58%, 38% y 23% de los pacientes con adalimumab, frente a 21%, 10% y 5% de los pacientes con placebo ( $p < 0,001$  adalimumab frente a placebo). Se observó una respuesta más o menos comparable en la Semana 24.

El tratamiento con adalimumab llevó a una mejora en los signos y síntomas, según se determina mediante el BASDAI. Se alcanzó una reducción de por lo menos 50% desde los valores iniciales del BASDAI en el 45% de los pacientes tratados con adalimumab en la semana 12 comparado con el 16% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,01$ ). Se observaron resultados comparables en la Semana 24.

Además, el cambio medio desde el periodo inicial para la proteína C reactiva (CRP) en la Semana 12 fue mayor en el tratamiento con adalimumab (-1,3 mg/dL) comparado con placebo (-0,1 mg/dL) ( $p < 0,001$ ).

Se observaron resultados comparables (no todos estadísticamente significativos) en el estudio más pequeño, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

En los estudios de espondilitis anquilosante, los resultados comunicados por el paciente se evaluaron con la Encuesta Breve de Salud (SF-36) y el Cuestionario de Calidad de Vida de la Espondilitis Anquilosante (ASQoL) Específico de la Enfermedad. Los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una mejora significativamente mayor en el ASQoL y los «componentes físicos» del SF-36 en la Semana 12 comparados con los pacientes en el grupo de placebo y se mantuvo hasta la Semana 24.

#### *Psoriasis*

La eficacia y la seguridad de adalimumab se evaluaron en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados en más de 1600 pacientes  $\geq 18$  años de edad con psoriasis en placa crónica, de moderada a severa, que fueron candidatos para el tratamiento sistémico o la fototerapia.

En el Estudio 1, se evaluó a 1212 pacientes con psoriasis en placa crónica y  $\geq 10\%$  de área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) afectada e Índice de Severidad y Área de la Psoriasis (PASI)  $\geq 12$  en los tres periodos de tratamiento. En el periodo A, los pacientes recibieron la administración subcutánea de placebo o adalimumab en una dosis de carga de 80 mg en la Semana 0 seguido de adalimumab 40 mg cada dos semanas iniciando desde la Semana 1. Después de 16 semanas de terapia, los pacientes que alcanzaron por lo menos PASI75 (que se define como una mejora del puntaje PASI de por lo menos 75% en relación con el valor inicial) en la Semana 16 cambiaron al periodo B de extensión abierta donde recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas. Después de 17 semanas de tratamiento abierto, los pacientes que mantuvieron por lo menos una respuesta PASI75 en la Semana 33 y habían recibido la terapia activa en el periodo A de tratamiento se cambiaron al periodo C de tratamiento, durante el cual recibían 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante unas 19 semanas adicionales. Entre todos los grupos de tratamiento, la media del puntaje inicial del PASI fue de 18,9. El valor inicial de la Evaluación Global del Médico (PGA, por sus siglas en inglés) entre todos los grupos osciló entre «moderado» (52,6%)

«severo» (41,3%) o «muy severo» (6,1%).

El Estudio 2 comparó la eficacia y la seguridad de adalimumab frente a metotrexato y placebo en 271 pacientes con psoriasis en placa crónica con implicación del 10% del BSA y PASI  $\geq 10$ . Durante un periodo de 16 semanas, los pacientes recibieron placebo, metotrexato (7,5 mg a 20 mg) o una dosis de carga de 80 mg de adalimumab por vía subcutánea en la semana 0 seguido de 40 mg de adalimumab cada dos semanas desde la semana 1. Entre todos los grupos de tratamiento, la media del puntaje inicial del PASI fue de 19,7. El valor inicial de la PGA entre todos los grupos osciló entre «leve» (0,4%) o «moderado» (47,8%) a «severo» (45,6%) o «muy severo» (6,3%).

Se incluyeron 1469 pacientes de los estudios de Fase 2 y Fase 3 en un estudio de extensión abierto de tres fases con una fase de tratamiento continuo (104 a 252 semanas), una fase de interrupción del tratamiento (hasta la recurrencia o máximo de 52 semanas) y una fase subsiguiente de retratamiento (16 semanas).

En el Estudio 3, se evaluó a 148 pacientes con psoriasis en placa crónica y BSA afectada  $\geq 5\%$  durante por lo menos un año. Los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis de carga de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg de adalimumab cada dos semanas desde la semana 1 o adalimumab en una dosis de carga de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg de adalimumab todas las semanas desde la semana 1.

#### *Resultados Clínicos*

El criterio primario de valoración en los Estudios 1, 2 y 3 fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción en el puntaje PASI de por lo menos el 75% (PASI75) desde el periodo inicial en la semana 16 (Estudios 1 y 2) o la semana 12 (Estudio 3). Otros resultados evaluados en los Estudios 1 a 3 de psoriasis incluyeron la PGA y otras mediciones del PASI.

Estudio 1: Además del criterio primario de valoración indicado anteriormente, el Estudio 1 tuvo un segundo criterio primario de valoración de pérdida de la respuesta adecuada después de la Semana 33 y en la Semana 52 o antes de esta. La pérdida de la respuesta adecuada se definió como una respuesta  $< \text{PASI}50$  en relación con el periodo inicial con un mínimo de un aumento de 6 puntos en el puntaje del PASI en relación con la Semana 33.

Los datos controlados del tratamiento con adalimumab comparado con placebo se encuentran disponibles por un periodo de 52 semanas. En un estudio de comparación controlado con placebo en pacientes que alcanzaron la remisión sostenida hasta la semana 33 con la terapia de adalimumab, el 95,1% de los pacientes se quedaron en remisión hasta la Semana 52 con la terapia de adalimumab continua comparado con el 71,6% de placebo (es decir, después de la interrupción de la administración de adalimumab en la semana 33).

De los pacientes que perdieron la respuesta adecuada después de la reafección a placebo y quienes luego se inscribieron en el periodo de extensión abierto, el 38% (25/66) y 55% (36/66) recuperó la respuesta PASI75 después de 12 y 24 semanas de terapia activa, respectivamente.

Se cree que esta respuesta retardada después de la recurrencia está relacionada con un curso serio de enfermedad de la psoriasis en este subgrupo de pacientes.

En los Estudios 1 y 2 de psoriasis, más de los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron una reducción en el puntaje de PASI de por lo menos 75% desde el periodo inicial en la Semana 16 que de los pacientes tratados con placebo. Otros parámetros clínicos relevantes incluso PASI100 (p. ej., desaparición completa de los signos cutáneos de la psoriasis) y PGA «ausencia o mínima» también mejoraron en comparación con placebo.

Estudio 2: En el Estudio 2 de psoriasis, los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron mejores resultados para PASI75, PASI100 y PGA «ausencia o mínima» que los tratados con metotrexato.

*Tabla 14: Psoriasis Estudio 1, Eficacia en la Semana 16 (% de pacientes)*

	<i>Placebo</i> <i>N = 398</i>	<i>Adalimumab 40 mg</i> <i>cada 2 semanas</i> <i>N = 814</i>
--	----------------------------------	--

≥PASI75	6,5	70,9 <sup>a</sup>
PASI100	0,8	20,0 <sup>a</sup>
PGA: blanqueada/mínima	4,3	62,2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p <0,001, adalimumab frente a Placebo.

Tabla 15: Psoriasis Estudio 2, Eficacia en la Semana 16 (% de pacientes)

	Placebo N = 53	MTX N = 110	Adalimumab 40 mg cada 2 semanas N = 108
≥PASI75	18,9	35,5	79,6 <sup>a, b</sup>
PASI100	1,9	7,3	16,7 <sup>a, b</sup>
PGA: blanqueada/mínima	11,3	30,0	73,1 <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> p <0,001, adalimumab frente a Placebo.

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

Estudio de extensión: En el estudio de extensión abierto se administró el tratamiento adicional con adalimumab a un total de 233 pacientes que alcanzaron una respuesta PASI75 en la Semana 16 y la Semana 33 y quienes recibieron la terapia de adalimumab continua durante 52 semanas en el Estudio 1 de psoriasis. La respuesta PASI75 y la respuesta PGA, que se define como la PGA de «ausencia» o «mínima», en estos pacientes fue de 74,7% y 59,0%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia abierta (total de 160 semanas). En un análisis de Imputación de No Respondedores (NRI) en el cual todos los pacientes que se retiraron del estudio por efectos adversos o por falta de eficacia o para quienes se aumentó la dosis se consideraron no respondedores, la respuesta PASI75 y la respuesta PGA, que se define como «ausencia» o «mínima» fue de 69,6% y 55,7%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia de continuación abierta (total de 160 semanas).

Se incluyó un total de 347 pacientes que presentaron respuesta sostenida en un análisis de interrupción del tratamiento y retratamiento como parte del estudio de extensión. Durante la fase de interrupción del tratamiento, los síntomas de la psoriasis volvieron en el 54,2% de los pacientes (188/347) en un tiempo medio de aproximadamente 5 meses (reducción de la PGA a «moderada» o peor). Ninguno de estos pacientes presentó un efecto rebote durante la fase de interrupción. Un total del 76,5% (218/285) de los pacientes que ingresaron al periodo subsiguiente de retratamiento tuvo respuesta de la PGA, definida como una PGA de «ausencia» o «mínima», después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron durante la interrupción (69,1% [123/178] para pacientes con recaída y 88,8% [95/107] para pacientes que no recayeron). Un perfil de seguridad similar se observó durante la fase de retratamiento como el observado antes del abandono del tratamiento.

Estudio 3: Los resultados del Estudio 3 de psoriasis respaldan la eficacia que se muestra en los Estudios 1 y 2.

Los pacientes en el Estudio 1 que presentaron respuesta PASI75 y quienes fueron aleatorizados de nuevo a adalimumab en la Semana 33 mostraron una tasa menor de pérdida de la respuesta adecuada en la Semana 52 o antes de esta que los pacientes aleatorizados de nuevo al grupo de placebo (4,9% frente a 28,4%, p <0,001).

Como parte de un estudio de extensión abierto, los pacientes que presentaron fracaso del tratamiento secundario después de al menos la respuesta inicial parcial, es decir, quien no tenía más una respuesta PASI50 comparado con el valor inicial y en quienes se aumentó la dosis de 40 mg cada dos semanas a 40 mg semanalmente alcanzaron posteriormente una respuesta PASI75 en las semanas 12 y la semana 24 en el 28,3% (63/223) y 39,5% (88/223) de los casos, respectivamente.

#### Calidad de Vida

Los resultados comunicados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) se evaluaron usando varios parámetros. La calidad de vida se evaluó con el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) específico de la enfermedad en los Estudios 1 y 2. En el Estudio 1, los pacientes tratados con adalimumab demostraron mejoras en el puntaje total del DLQI, la severidad de la enfermedad, el dolor y el prurito en las Semanas 4 y 16 comparado con los pacientes tratados con placebo. Los resultados del DLQI se mantuvieron en la

Semana 52.

En el Estudio 2, los pacientes tratados con adalimumab demostraron mejoras en el puntaje total del DLQI, la severidad de la enfermedad y el prurito en la Semana 16 comparado con los pacientes tratados con placebo o metotrexato y mejoras clínicamente significativas en el dolor comparado con los pacientes tratados con placebo.

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud general en el Estudio 1 mediante la Encuesta Breve de Salud (SF-36). Los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una mayor mejora de forma significativa en los puntajes del resumen del componente físico (PCS) y resumen del componente mental (MCS) del SF-36.

#### *Hidrosadenitis Supurativa*

La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en 727 pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa de moderada a severa. Los pacientes tenían una contraindicación a la terapia antibiótica sistémica o eran intolerantes a tal terapia o habían presentado una respuesta inadecuada a la misma y padecían de la enfermedad de Hurley en Etapa II o III con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios.

Dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de Fase 3 (HS-I y HS-II) inscribieron a un total de 633 pacientes adultos y cada uno constó de un periodo inicial de tratamiento a doble ciego de 12 semanas (Periodo A) y un periodo subsiguiente de tratamiento a doble ciego de 24 semanas (Periodo B). En el Periodo A, los pacientes recibieron adalimumab (160 mg en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg todas las semanas desde la Semana 4 hasta la Semana 11) o placebo. Después de 12 semanas, los pacientes que habían recibido adalimumab en el Periodo A se aleatorizaron en el Periodo B para que recibieran 40 mg de adalimumab por semana, 40 mg de adalimumab cada dos semanas o placebo hasta la semana 35. Los pacientes que habían recibido placebo en el Periodo A se aleatorizaron para recibir 40 mg de adalimumab todas las semanas (HS-I) o placebo (HS-II) en el Periodo B.

Se permitió el tratamiento concomitante con antibióticos orales en el estudio HS-II.

Los pacientes de ambos estudios de HS pudieron participar de un estudio de extensión abierto en el cual se administraron 40 mg de adalimumab semanalmente. La exposición media en todas las poblaciones con adalimumab fue de 762 días. En los 3 estudios, los pacientes utilizaron el lavado antiséptico tópico diario.

#### *Eficacia Clínica*

Se evaluó la reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de los abscesos y de las fistulas que drenan con el puntaje de Respuesta Clínica de la Hidrosadenitis Supurativa (HiSCR; por lo menos 50% de reducción desde valor inicial en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios totales sin un aumento en el recuento de abscesos y sin un aumento en el recuento de fistulas que drenan).

En la Semana 12 en ambos estudios (HS-I y HS-II), una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab alcanzaron la respuesta HiSCR en comparación con placebo y una proporción significativamente más alta presentó una reducción relevante en el dolor de la piel relacionado con HS en el estudio HS-II (consulte la Tabla 16). Los pacientes tratados con adalimumab además tuvieron un menor riesgo de forma significativa de exacerbación de la enfermedad durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

Tabla 16: Estudios I y II de HS, Eficacia en la Semana 12

	<i>Estudio I de HS</i>		<i>Estudio II de HS</i>	
	<i>Placebo</i>	<i>Adalimumab 40 mg por semana</i>	<i>Placebo</i>	<i>Adalimumab 40 mg por semana</i>
Eficacia Clínica en Hidrosadenitis Supurativa (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*

\* p <0,05, \*\*\* p <0,001, adalimumab frente a placebo.

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

La tasa general de HiSCR se mantuvo hasta la Semana 96 en pacientes que recibieron adalimumab

semanalmente.

### *Uveítis*

La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en pacientes adultos con uveítis intermedia no infecciosa, uveítis posterior y panuveítis (que incluye «uveítis no infecciosa de la zona posterior del ojo») en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego (Estudio 1 de UV [M10-877] y Estudio 2 de UV [M10-880]) durante un máximo de 80 semanas. Se excluyó a los pacientes con uveítis anterior aislada. Los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis de carga de 80 mg seguido de 40 mg cada dos semanas iniciando una semana después de la dosis de carga.

Se permitió el tratamiento concomitante con una dosis estable de un inmunosupresor convencional (ciclosporina A, metotrexato, micofenolato mofetil, azatioprina, tacrolimus). El criterio primario de valoración de la eficacia en ambos estudios fue el «tiempo hasta el fracaso del tratamiento». El fracaso del tratamiento fue un criterio de valoración combinado que se definió con el uso de los siguientes componentes: 1) alteraciones coriorretinianas inflamatorias y/o alteraciones vasculares retinianas inflamatorias, 2) grado celular de la cámara anterior, 3) grado de neblina vítrea y 4) mejor agudeza visual corregida (MAVC).

El Estudio 1 de UV evaluó a 217 pacientes con uveítis activa pese al tratamiento con corticosteroides (prednisona oral en una dosis de 10 mg/día a 60 mg/día). Todos los pacientes recibieron una dosis de prednisona estandarizada de 60 mg/día en el ingreso al estudio, seguido de un cronograma de reducción de la dosis obligatorio con la interrupción completa de la administración de corticosteroides en la Semana 15.

El Estudio 2 de UV evaluó a 226 pacientes con uveítis inactiva que requería de tratamiento crónico con corticosteroides (prednisona oral 10 mg/día a 35 mg/día) en el periodo inicial del estudio para controlar la enfermedad. El medicamento del estudio se inició con la continuación de la dosis establecida de corticosteroides, seguido de un cronograma de reducción de la dosis obligatorio con la interrupción completa de la administración de corticosteroides en la Semana 19.

### *Respuesta clínica*

Los resultados de ambos estudios demostraron un tiempo mayor con importancia estadística hasta el primer fracaso del tratamiento en pacientes tratados con adalimumab comparado con pacientes que recibieron placebo (consulte Tabla 17). Ambos estudios también demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab sobre el retraso del primer fracaso del tratamiento frente a placebo (consulte la Figura 3).

*Tabla 17: Tiempo hasta el Primer Fracaso del Tratamiento en los Estudios 1 y 2 de UV*

<i>Tratamiento investigado</i>	<i>N</i>	<i>Fracaso N (%)</i>	<i>Mediana del Tiempo hasta el fracaso (meses)</i>	<i>HR<sup>a</sup></i>	<i>IC del 95% para HR<sup>a</sup></i>	<i>Valor p<sup>b</sup></i>
<i>Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento en la Semana 6 o después de esta en el Estudio 1 de UV</i>						
<i>Análisis primario (IDT)</i>						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
<i>Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento en la Semana 2 o después de esta en el Estudio 2 de UV</i>						
<i>Análisis primario (IDT)</i>						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n.a. <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

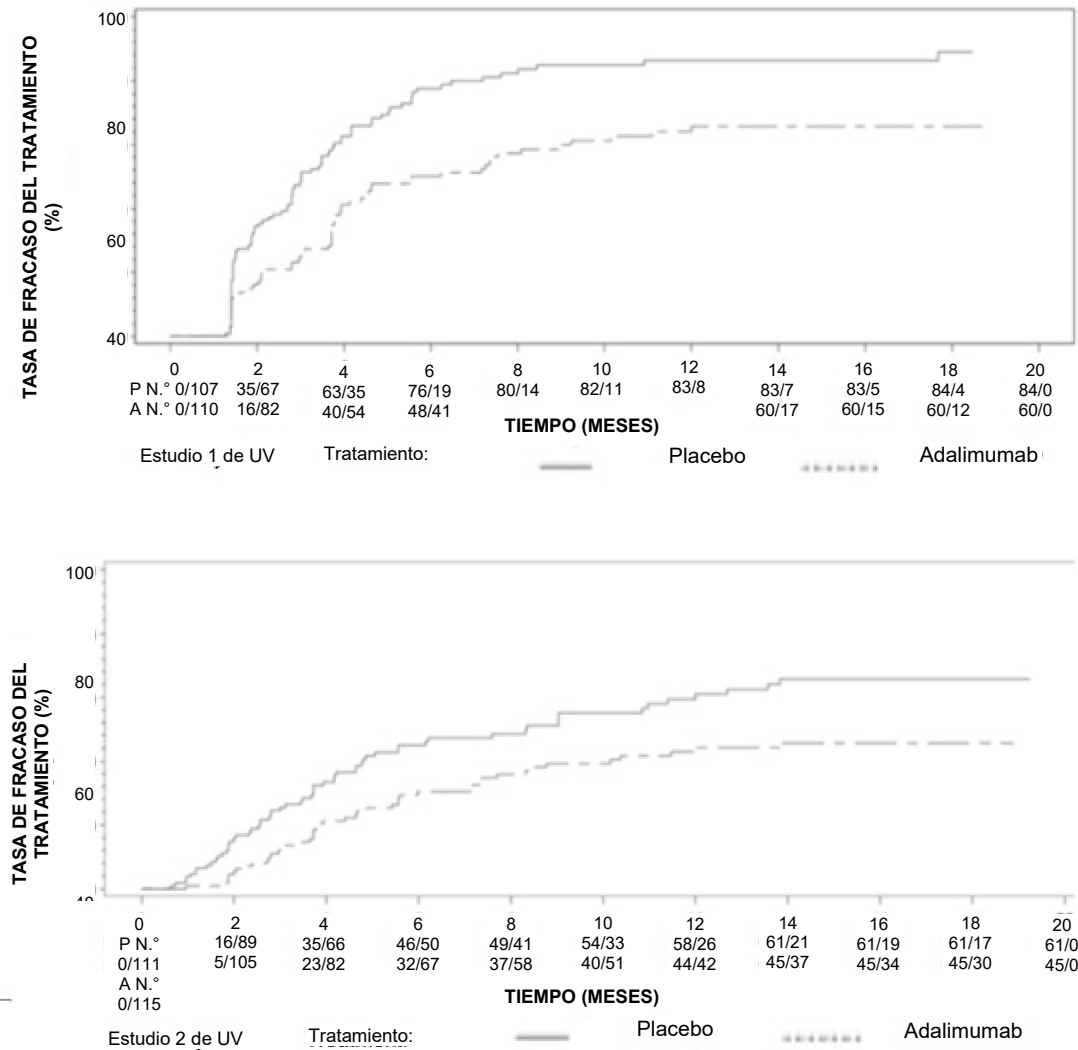
Nota: El fracaso del tratamiento en la Semana 6 o después de esta (Estudio 1 de UV) o en la Semana 2 o después de esta (Estudio 2 de UV) se contó como un evento. Los abandonos por motivos aparte del fracaso del tratamiento se censuraron en el momento de abandonar.

<sup>a</sup> Cociente de riesgos instantáneos (HR) de adalimumab frente a placebo a partir de la regresión de riesgos proporcionales con el tratamiento como un factor.

<sup>b</sup> Valor p bilateral de la prueba de rangos logarítmicos.

<sup>c</sup> n.a. = no evaluable. Menos de la mitad de los pacientes en riesgo tuvieron un evento durante el periodo de estudio de 80 semanas.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier del Tiempo hasta el Primer Fracaso del Tratamiento en la Semana 6 o después de esta (Estudio 1 de UV) o en la Semana 2 o después de esta (Estudio 2 de UV)



Un análisis de sensibilidad del criterio primario de valoración, en el cual los pacientes que se retiraron antes de tiempo y aquellos que tomaron corticosteroides no permitidos como terapia concomitante se contaron como fracasos del tratamiento, mostró un efecto de tratamiento fuerte a favor de adalimumab (Estudio I de UV: HR = 0,66, IC del 95% de 0,48-0,88, p = 0,005; Estudio II de UV: HR = 0,59, IC del 95% de 0,42-0,81, p = 0,001).

En ambos estudios, todos los componentes del criterio primario de valoración contribuyeron de forma acumulativa a la diferencia total entre los grupos de adalimumab y placebo.

En el Estudio 1 de UV, las diferencias con importancia estadística a favor de adalimumab se observaron en términos de recuento de células de la cámara anterior, grado de neblina vítrea y agudeza visual (logMAR MAVC) (mediana del cambio desde el mejor valor antes de la semana 6, análisis de imputación de la última observación realizada; valores p: 0,011, <0,001 y 0,003).

El Estudio 2 de UV mostró una tendencia en la misma dirección, pero no alcanzó una importancia estadística.

En el Estudio 1 de UV, la mediana del cambio en el grado celular de la cámara anterior, el grado de neblina vítrea y la agudeza visual (logMAR MAVC) mostró una mejora comparable en ambos grupos de tratamiento durante las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento con reducción del medicamento concomitante de corticosteroide; posteriormente, se observó un aumento menor en la extensión de la inflamación y una

disminución de pérdida de la agudeza visual con adalimumab comparado con placebo. Además, se observó un aumento menor en la extensión de la inflamación y una disminución de pérdida de la agudeza visual en el Estudio 2 de UV comparado con placebo.

46 del total de los 417 participantes que se inscribieron en el periodo de extensión no controlado, a largo plazo de los Estudios I y II de UV no se consideraron adecuados (p. ej., desarrollo de complicaciones secundarias de retinopatía diabética o debido a una cirugía de cataratas o vitrectomía) y se excluyeron del análisis primario de eficacia. De los 371 pacientes restantes, 276 pacientes evaluables completaron el tratamiento abierto con adalimumab hasta la Semana 78. Con base en los datos observados, 222 (80,4%) pacientes alcanzaron el control de la enfermedad (sin lesiones inflamatorias activas, grado celular de la cámara anterior  $\leq 0,5+$ , grado de neblina vítrea  $\leq 0,5+$ ) con una dosis concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg por día y 184 pacientes (66,7%) alcanzaron el control de la enfermedad libre de esteroides. La MAVC se mejoró o se mantuvo (reducción en  $<5$  letras) en el 88,4% de los ojos en la Semana 78. Entre los pacientes que dejaron el estudio antes de la Semana 78, el 11% interrumpió su participación debido a eventos adversos y el 5% por una respuesta insuficiente al tratamiento con adalimumab.

#### *Calidad de vida*

En el Estudio 1 de UV, el tratamiento con adalimumab tuvo como resultado la preservación de la función relacionada con la visión y la calidad de vida relacionada con la salud (medido mediante NEI VFQ-25).

### **14.1 Farmacocinética**

#### *Absorción*

Después de la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, la absorción del principio activo adalimumab fue lenta. Las concentraciones séricas pico se alcanzaron aproximadamente 5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta media de adalimumab calculada a partir de tres estudios tras una dosis única subcutánea de 40 mg fue del 64%. Después de dosis únicas intravenosas que oscilan entre 0,25 mg/kg y 10 mg/kg, las concentraciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas a pacientes con artritis reumatoide, se predijo que la acumulación de adalimumab daría una concentración media en estado de equilibrio de aproximadamente 5  $\mu\text{g/mL}$  (sin metotrexato concomitante) y 8  $\mu\text{g/mL}$  a 9  $\mu\text{g/mL}$  (con metotrexato concomitante) con base en la vida media. Los niveles mínimos séricos de adalimumab en el estado de equilibrio aumentaron aproximadamente de manera proporcional a la dosis tras la administración subcutánea de 20 mg, 40 mg y 80 mg cada dos semanas y todas las semanas.

En pacientes con la enfermedad de Crohn, una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 80 mg de adalimumab en la Semana 2 alcanza concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12  $\mu\text{g/mL}$  durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios mínimos de aproximadamente 7  $\mu\text{g/mL}$  en pacientes con la enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

En pacientes con colitis ulcerosa, la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 80 mg en la Semana 2 alcanzó concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12  $\mu\text{g/mL}$  durante la terapia de inducción. La media de la concentración mínima en estado de equilibrio en la fase de mantenimiento fue de 8  $\mu\text{g/mL}$ .

En pacientes con hidrosadenitis supurativa, una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 80 mg en la Semana 2 alcanzó concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 7  $\mu\text{g/mL}$  a 8  $\mu\text{g/mL}$  en las Semanas 2 y 4. La media de la concentración mínima en estado de equilibrio desde la Semana 12 hasta la Semana 36 fue de 8  $\mu\text{g/mL}$  a 10  $\mu\text{g/mL}$  con administración semanal de 40 mg de adalimumab.

En pacientes con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 40 mg de adalimumab cada dos semanas que se inicia en la Semana 1 llevó a concentraciones medias en estado de equilibrio de aproximadamente 8  $\mu\text{g/mL}$  a 10  $\mu\text{g/mL}$ .

#### *Distribución*

Después de la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, la distribución del principio activo adalimumab fue lenta.

Luego de la administración única intravenosa de dosis entre 0,25 mg/kg y 10 mg/kg, el volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) osciló entre 4,7 a 6,0 litros, lo que indica una distribución equilibrada entre el líquido vascular y extravascular. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial de varios pacientes con artritis reumatoide oscilaron entre 31% y 96% de los valores medidos en suero.

#### *Metabolismo*

Sin información.

#### *Eliminación*

Después de dosis únicas intravenosas que oscilan entre 0,25 mg/kg y 10,0 mg/kg, el aclaramiento estuvo normalmente por debajo de 12 mL/h. La vida media promedio fue aproximadamente de dos semanas. El aclaramiento ajustado por peso corporal es comparable entre los pacientes jóvenes y adultos.

La ausencia de evidencia de cambios en el aclaramiento fue aparente en los estudios a largo plazo en los cuales se administró el medicamento por más de dos años.

#### *Cinética en grupos de pacientes específicos*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de más de 1300 pacientes adultos con artritis reumatoide y 171 pacientes con artritis idiopática juvenil (4 a 17 años) revelaron un aclaramiento aparente mayor con el aumento del peso corporal. Además, se aumentó el aclaramiento en presencia de anticuerpos contra adalimumab. No se ha estudiado la farmacocinética de adalimumab en pacientes con disfunción hepática o renal.

#### *Niños y adolescentes*

##### *Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Después de la administración subcutánea de 24 mg/m<sup>2</sup> (hasta una dosis máxima de 40 mg) cada dos semanas a pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, las medias de las concentraciones mínimas en estado de equilibrio fueron comparables con las observadas con la dosis de 40 mg en adultos (5,6 µg/mL ± 5,6 µg/mL [CV del 102%] con la monoterapia de adalimumab y 10,9 µg/mL ± 5,2 µg/mL [CV del 47,7%] con la terapia de combinación con metotrexato; valores medidos entre la Semana 20 y la Semana 48).

##### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

En los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a severamente activa, la dosis de inducción abierta de adalimumab fue de 160 mg/80 mg u 80 mg/40 mg en las Semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo del peso corporal con un valor de corte de 40 kg. En la Semana 4, se aleatorizó a los pacientes 1:1 a la terapia de mantenimiento con la dosis estándar (40 mg/20 mg cada dos semanas) o con una dosis baja (20 mg/10 mg cada dos semanas), en función de su peso corporal. Las medias (±DE) de las concentraciones séricas mínimas de adalimumab que se alcanzaron en la semana 4 fueron 15,7 µg/mL ± 6,6 µg/mL para pacientes ≥40 kg (160 mg/80 mg) y 10,6 µg/mL ± 6,1 µg/mL para pacientes <40 kg (80 mg/40 mg).

Para pacientes que siguieron recibiendo la terapia aleatorizada, la media (±DE) de la concentración sérica mínima de adalimumab en la semana 52 fue 9,5 µg/mL ± 5,6 µg/mL para el grupo de dosis estándar y 3,5 µg/mL ± 2,2 µg/mL para el grupo de dosis baja. La media de las concentraciones mínimas se mantuvo en los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento con adalimumab cada dos semanas durante 52 semanas. Para los pacientes con aumento escalonado de la dosis (la administración se cambió de cada dos semanas a todas las semanas), las medias (±DE) de las concentraciones séricas mínimas de adalimumab en la Semana 52 fueron 15,3 µg/mL ± 11,4 µg/mL (40 mg/20 mg, semanalmente) y 6,7 µg/mL ± 3,5 µg/mL (20 mg/10 mg, semanalmente).

Se dispone de datos limitados para los pacientes pediátricos que pesan menos de 30 kg.

##### *Interacciones con otros medicamentos*

No se observaron cambios con importancia estadística en los perfiles de concentración sérica para metotrexato en 21 pacientes con la terapia estable de metotrexato tras la administración de adalimumab. Por el contrario, las dosis únicas y múltiples de metotrexato redujeron el aclaramiento aparente de adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente (consulte «Interacciones»).



## 14.2 Datos preclínicos

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos, en función de los estudios de toxicidad de dosis única, toxicidad de repetición de dosis y genotoxicidad.

Un estudio de toxicidad de desarrollo/perinatal realizado en monos cynomolgus reveló muy poca evidencia de efectos perjudiciales en el embarazo y el desarrollo embrionario. Se produjo la osificación retardada con más frecuencia en fetos de madres tratadas con 30 mg/kg y 100 mg/kg que en el grupo de control. La administración repetida de adalimumab llevó a la acumulación, y la exposición que presentaron las madres tratadas fue significativamente más alta que la esperada durante el tratamiento.

Debido a la falta de modelos adecuados para un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF del roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizadores en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni evaluaciones de fertilidad y toxicidad posnatal con adalimumab.

## 15. DATOS FARMACÉUTICOS

### 15.1 Lista de excipientes

L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, edetato disódico dihidrato, sacarosa, L-metionina, polisorbato 80, agua para inyección.

### 15.2 Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

### 15.3 Efectos sobre los métodos de diagnóstico

No se conocen los efectos que tenga ABRILADA en los métodos diagnósticos.

### 15.4 Tiempo de vida útil

No consuma este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase.

La preparación no contiene conservante. Por motivos microbiológicos, la solución lista para usar inyectable se debe usar de inmediato después de abrir.

### 15.5 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperaturas de 2 a 8 °C. No congelar. Conservar en su envase original para protegerlo de la luz. Mantener fuera del alcance de los niños.

ABRILADA jeringa prellenada y el autoaplicador precargado sin abrir también se pueden almacenar a temperaturas de hasta un máximo de 30°C durante un periodo único de hasta 30 días, pero sin exceder la fecha de caducidad original. Proteger de la luz y desecharlo si no se emplea dentro de los 30 días.

La fecha de retiro del almacenamiento refrigerado debe estar escrita en el envase.

### 15.6 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 1 bandeja termoformada con 2 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro con tapón de émbolo elastomérico recubierto de fluoropolímero conteniendo 0.8mL de solución inyectable + 2 almohadillas impregnadas con alcohol.

Caja de cartón con 2 autoaplicadores precargados insertado cada uno con 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con tapón de émbolo elastomérico recubierto de fluoropolímero conteniendo 0.8mL de solución inyectable + 2 almohadillas impregnadas con alcohol.

### 15.7 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

La solución inyectable de ABRILADA está indicada para su uso bajo la dirección y supervisión de un médico. Después de una formación adecuada en la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse con ABRILADA solución inyectable si su médico determina que es apropiado y con seguimiento médico si es necesario.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Revisión del texto: 28Marzo2023

