

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Producto Biológico Similar

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada de dosis única contiene 40 mg de adalimumab.

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada de dosis única contiene 40 mg de adalimumab.

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada jeringa precargada o pluma precargada contiene 38.2 mg de sorbitol (E420).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo parduzco pálido.

4. PARTICULARES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Hulio en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

Hulio se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando continuar el tratamiento con metotrexato no sea apropiado.

Se ha demostrado que adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular medido mediante rayos X y mejora la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Hulio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Hulio se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando continuar el tratamiento con metotrexato no sea apropiado (para consultar la eficacia en monoterapia, ver la sección 5.1). Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 2 años.

Artritis relacionada con entesitis

Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada con entesitis activa en pacientes a partir de 6 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes al tratamiento convencional (ver sección 5.1).

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiológica de EA

Hulio está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación mediante CRP y/o MRI elevada, que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a los fármacos antiinflamatorios no esteroides.

Artritis psoriásica

Hulio está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular periférico medido mediante rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver Sección 5.1) y mejora la función física.

Psoriasis

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

Psoriasis en placas pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en niños y adolescentes a partir de 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o son candidatos inadecuados para la terapia tópica y las fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

Hulio está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional para HS (ver secciones 5.1 y 5.2).

Enfermedad de Crohn

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años de edad) que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional que incluye terapia nutricional primaria y un corticosteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes a o tengan contraindicaciones para dichas terapias.

Colitis ulcerativa

Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerativa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluyendo los corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.

Colitis ulcerativa pediátrica

Hulio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerativa activa de moderada a grave en

pacientes pediátricos (a partir de 6 años de edad) que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluyendo los corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.

Uveítis

Hulio está indicado para el tratamiento de la panuveítis intermedia, posterior y panuveítis no infecciosa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides, en pacientes que necesitan ahorrar corticosteroides o en quienes el tratamiento con corticosteroides es inadecuado.

Uveítis pediátrica

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

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento con Hulio debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que está indicado Hulio. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista adecuado antes de iniciar el tratamiento con Hulio (ver sección 4.4). Los pacientes tratados con Hulio deben recibir la tarjeta de recordatorio para el paciente.

Después de una formación adecuada en la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Hulio si su médico determina que es apropiado y con el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con Hulio, se deben optimizar otras terapias concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Hulio para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única mediante inyección subcutánea. Se debe continuar con metotrexato durante el tratamiento con Hulio.

Durante el tratamiento con Hulio se pueden continuar con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. En cuanto a la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato, ver las secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución en su respuesta a Hulio 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 12 semanas posteriores al tratamiento.

Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en un paciente que no responde dentro de este período.

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Interrupción de la dosis

Puede ser necesario interrumpir la dosis, por ejemplo antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles sugieren que la reintroducción de adalimumab después de la interrupción durante 70 días o más dio como resultado la misma magnitud de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar que antes de la interrupción de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiológica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Hulio para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única mediante inyección subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 12 semanas posteriores al tratamiento. Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en un paciente que no responde dentro de este período.

Psoriasis

La dosis recomendada de Hulio para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg por vía subcutánea administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento más allá de 16 semanas en un paciente que no responde dentro de este período.

Más allá de las 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada a Hulio 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con 40 mg semanales o 80 mg cada dos semanas deben reconsiderarse cuidadosamente en un paciente con una respuesta inadecuada después del aumento de la dosis (ver sección 5.1). Si se logra una respuesta adecuada con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis puede reducirse posteriormente a 40 mg cada dos semanas.

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Hidradenitis supurativa

El régimen de dosis recomendado de Hulio para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas después, el día 15 (administradas en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administradas en dos inyecciones de 40 mg en un día). Se pueden continuar tomando antibióticos durante el tratamiento con Hulio si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS diariamente durante el tratamiento con Hulio.

Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento más allá de 12 semanas en un paciente que no presenta mejoría dentro de este período.

Si se interrumpe el tratamiento, se puede volver a administrar Hulio 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas (ver sección 5.1).

Se deben evaluar periódicamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento a largo plazo (ver sección 5.1).

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosis de inducción de Hulio recomendado para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento, el régimen de 160 mg a la semana 0 (administrado en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (administrado en dos inyecciones de 40 mg en un día), se puede utilizar sabiendo que el riesgo de eventos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea. Alternativamente, si un paciente ha suspendido Hulio y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Hulio. Hay poca experiencia con respecto a la readministración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden reducirse gradualmente de acuerdo con las guías de práctica clínica.

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

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 pueden beneficiarse de la terapia de mantenimiento continuada hasta la semana 12. La terapia continua debe reconsiderarse cuidadosamente en un paciente que no responde dentro de este período.

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Colitis ulcerativa

El régimen de dosis de inducción de Hulio recomendado para pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden reducirse gradualmente de acuerdo con las guías de práctica clínica.

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de 2 a 8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Hulio no debe continuarse en pacientes que no responden dentro de este período.

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Uveítis

La dosis recomendada de Hulio para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Existe experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab solo. El tratamiento con Hulio se puede iniciar en combinación con corticosteroides y/o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Los corticosteroides concomitantes pueden reducirse gradualmente de acuerdo con la práctica clínica a partir de dos semanas después de iniciar el

tratamiento con Hulio.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo (ver sección 5.1).

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años

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

Tabla 1: Dosis de Hulio para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 12 semanas posteriores al tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en un paciente que no responde dentro de este período.

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

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Artritis relacionada con entesitis

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

Tabla 2: Dosis de Hulio para pacientes con artritis relacionada con entesitis

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

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

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluyendo espondilitis anquilosante

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

Tabla 3: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Peso del paciente	Régimen de dosis
15 kg a < 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial

Se debe considerar cuidadosamente la continuación del tratamiento más allá de 16 semanas en un paciente que no responde dentro de este período.

Si está indicado repetir el tratamiento con Hulio, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

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

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

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

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

No existen ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos y simulaciones farmacocinéticas (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de Hulio es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Hulio 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un aumento de la dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

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

Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento más allá de 12 semanas en un paciente que no presenta mejoría dentro de este período.

En caso de interrumpirse el tratamiento, se podrá reintroducir Hulio según corresponda.

Se deben evaluar periódicamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento a largo plazo (ver datos en adultos en la sección 5.1).

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

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Hulio para pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años se basa

en el peso corporal (tabla 4). Hulo se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4: Dosis de Hulo para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

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

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

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

Se debe considerar cuidadosamente la continuación del tratamiento en un sujeto que no responde en la semana 12.

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

Hulo puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Colitis ulcerativa pediátrica

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

Tabla 5: Dosis de Hulo para pacientes pediátricos con colitis ulcerativa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día) y 40 mg en la semana 2 (administrados en una inyección de 40 mg) 	40 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día) 	80 mg cada dos semanas

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años mientras toman Hulo deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación del tratamiento más allá de 8 semanas en

pacientes que no muestran signos de respuesta dentro de este período.

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

Hulio puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Uveítis pediátrica

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

En uveítis pediátrica, no existe experiencia en el tratamiento con Hulio sin tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6: Dosis de Hulio para pacientes pediátricos con uveítis

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

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

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

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo (ver sección 5.1).

Hulio puede estar disponible en otras concentraciones y/o formas farmacéuticas según las necesidades de tratamiento individuales.

Método de administración

Hulio se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones de uso completas se proporcionan en el prospecto.

Hulio está disponible en jeringa precargada de 40 mg y en pluma precargada de 40 mg como dosis más baja. Por tanto, no es posible administrar Hulio a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).
- Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clase III/IV de la NYHA) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) son más susceptibles a infecciones graves. La función pulmonar deteriorada puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por lo tanto, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar infecciones,

incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con adalimumab. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, se debe continuar el seguimiento durante todo este período.

El tratamiento con Hulio no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que se controlen las infecciones. En pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Hulio antes de iniciar el tratamiento (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras reciben tratamiento con Hulio deben ser monitoreados estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Se debe suspender la administración de Hulio si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y se debe iniciar una terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que se controle la infección.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluyendo el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, derivadas de infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y neumocistis en pacientes que reciben adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, en pacientes que reciben adalimumab. Los reportes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Hulio, se debe evaluar a todos los pacientes para detectar infección tuberculosa activa o inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Se recomienda que la realización y los resultados de estas pruebas se registren en la tarjeta de recordatorio para el paciente. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos de la prueba cutánea de tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

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

En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento.

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

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

También se debe considerar el uso de tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar

Hulio en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis a pesar de una prueba de tuberculosis negativa y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un tratamiento adecuado.

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

Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección tuberculosa (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre baja, apatía) durante o después del tratamiento con Hulio.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en pacientes que toman antagonistas del TNF y esto ha provocado retrasos en el tratamiento adecuado, que en ocasiones han tenido resultados mortales.

En pacientes que desarrollan signos y síntomas como fiebre, malestar general, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin shock concomitante, se debe sospechar una infección fúngica invasiva y se debe discontinuar de inmediato la administración de Hulio. El diagnóstico y la administración de terapia antimicótica empírica en estos pacientes deben realizarse en consulta con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, antígeno de superficie positivo). Algunos casos han tenido un desenlace fatal. Se debe realizar una prueba de infección por VHB a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con adalimumab. Para los pacientes que dan positivo en la prueba de infección por hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores de VHB que requieran tratamiento con Hulio deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con terapia antiviral junto con terapia con antagonistas del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender el tratamiento con Hulio y se debe iniciar una terapia antiviral eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Eventos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con una nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hulio si se desarrolla alguno de estos trastornos. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes del inicio de la terapia con Hulio y regularmente durante el tratamiento para evaluar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas con adalimumab fueron raras durante los ensayos

clínicos. Las reacciones alérgicas no graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis, después de la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe suspender inmediatamente la administración de Hulo e iniciar la terapia adecuada.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad del tipo retardado, depresión de los niveles de inmunoglobulinas o cambios en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Malignidades y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluyendo el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes de control. Sin embargo, la ocurrencia fue rara. En el ámbito postcomercialización, se han reportado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria altamente activa de larga duración, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad), incluyendo adalimumab, en el entorno postcomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas raras generalmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de enfermedades malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado casos raros postcomercialización de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo poco común de linfoma de células T tiene un curso muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han producido en pacientes adultos jóvenes que recibían tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizados para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y adalimumab. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Hulo (ver sección 4.8).

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con antecedentes de malignidad o en quienes se continúa el tratamiento con adalimumab después del desarrollo de una malignidad. Por lo tanto, se debe tener especial precaución al considerar el tratamiento con adalimumab en estos pacientes (ver sección 4.8).

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de terapia inmunosupresora extensa o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento con psoraleno + luz ultravioleta A (PUVA), deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanoma antes y durante el tratamiento con Hulo. También se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o en la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo intenso. Por lo tanto, se debe tener precaución al utilizar cualquier

antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de cáncer debido al tabaquismo intenso.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que tienen un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa o colangitis esclerosante primaria de larga duración), o que tenían antecedentes de displasia o carcinoma de colon, deben someterse a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes de la terapia y durante todo el curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos raros de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han reportado efectos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe advertir a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras toman adalimumab. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hulo en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunas

Se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna contra el virus trivalente de la influenza en un estudio en 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, de ser posible, estén al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.

Los pacientes que toman adalimumab pueden recibir vacunas simultáneas, excepto vacunas vivas. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses posteriores a la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se observó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. También se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que reciben adalimumab. Adalimumab debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA). Adalimumab está contraindicado en insuficiencia cardíaca de moderada a grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Hulo debe suspenderse en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o que empeoren de insuficiencia cardíaca congestiva.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Hulo puede dar lugar a la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Hulo y tiene anticuerpos positivos contra el ADN bicatenario, no se debe administrar más tratamiento con Hulo (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF

Se observaron infecciones graves en estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin ningún beneficio clínico adicional en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de etanercept y anakinra, también pueden producirse toxicidades similares con la combinación de

anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra. (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros FAME biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF debido al posible mayor riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas. (ver sección 4.5).

Cirugía

Existe una experiencia limitada sobre la seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab. Se debe tener en cuenta la larga vida media de adalimumab si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiere cirugía mientras toma adalimumab debe ser monitoreado estrechamente para detectar infecciones y se deben tomar las acciones apropiadas. Existe una experiencia de seguridad limitada en pacientes sometidos a artroplastia mientras reciben adalimumab.

Obstrucción del intestino delgado

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

Edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3.7%) fue mayor que entre los menores de 65 años (1.5%). Algunos de ellos tuvieron un desenlace fatal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver vacunas anteriormente.

Excipientes con efectos conocidos

Sorbitol

Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (*HFI*) no deben tomar ni recibir este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0.8 mL, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab como monoterapia y en aquellos que toman metotrexato concomitantemente. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato en comparación con su uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato provocó un aumento de la formación de anticuerpos, un aumento de la depuración y una reducción de la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

No se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra (ver sección 4.4).

No se recomienda la combinación de adalimumab y abatacept (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2100) de embarazos recolectados prospectivamente expuestos a adalimumab que resultaron en nacimientos vivos con resultados conocidos, incluyendo más de 1500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohorte prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. El criterio de valoración principal fue la prevalencia al nacer de defectos congénitos importantes. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un bebé nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8.7%) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6.8%) en las mujeres con AR no tratadas (OR no ajustado 1.31, IC del 95%: 0.38-4.52) y 16/152 (10.5%) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9.4%) en las mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1.14, IC del 95%: 0.31-4.16). El OR ajustado (que tiene en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1.10 (IC del 95%: 0.45 a 2.73) con AR y EC combinados. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas y no tratadas con adalimumab para los criterios de valoración secundarios: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se reportaron muertes fetales ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el tamaño pequeño de la muestra y el diseño no aleatorio.

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

Debido a su inhibición del TNF α , el adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar las respuestas inmunes normales del recién nacido. Adalimumab sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta hacia el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses posteriores a la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas con la presencia de adalimumab en la leche humana en concentraciones del 0.1% al 1% del nivel sérico materno. Cuando se administran por vía oral, las proteínas de la inmunoglobulina G sufren proteólisis intestinal y tienen escasa biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes amamantados. En consecuencia, adalimumab se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos en la habilidad para conducir y utilizar máquinas

Hulio puede tener una influencia leve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Después de la administración de Hulio pueden producirse vértigo y discapacidad visual (ver sección 4.8).

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se estudió en 9,506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto

y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (EA)), pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. En los estudios controlados fundamentales participaron 6,089 pacientes que recibieron adalimumab y 3,801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte controlada, doble ciego de los estudios fundamentales fue del 5.9% para los pacientes que tomaban adalimumab y del 5.4% para los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el sitio de inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han reportado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunológico y su uso puede afectar las defensas del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se han reportado infecciones mortales y potencialmente mortales (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y diversas neoplasias malignas (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL)) con el uso de adalimumab.

También se han reportado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen reportes raros de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos y reportes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

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

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización y se muestran por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia en la tabla 7 siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); y desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Se ha incluido la frecuencia más alta observada entre las distintas indicaciones. Aparece un asterisco (*) en la columna de clasificación de órganos y sistemas (SOC) si se encuentra más información en otras partes en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

Tabla 7: Efectos no deseados

Clasificación de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuente	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia,

		celulitis, impétigo, fascitis necrosante y herpes zoster), infecciones de oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, infecciones por herpes y dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo la infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones por hongos, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo la meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo la coccidioidomicosis, la histoplasmosis y la infección por el complejo Mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel, excepto melanoma (incluyendo el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Raros	Leucemia ¹⁾
	Desconocido	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de piel) ¹⁾ , sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raros	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Raro	Anafilaxis ¹⁾
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Aumento de lípidos
	Frecuentes	Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, sodio en sangre anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de raíces nerviosas
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblor, neuropatía
	Raros	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Discapacidad visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raros	Paro cardíaco

Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, enrojecimiento, hematoma
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ¹⁾ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹⁾
	Raros	Fibrosis pulmonar ¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia GI, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raros	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepato biliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, aumento de bilirrubina
	Raros	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ , hepatitis autoinmune ¹⁾
	Desconocido	Insuficiencia hepática ¹⁾
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Frecuentes	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar ¹⁾ , urticaria, hematomas (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatriz
	Raros	Eritema multiforme ¹⁾ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ , reacción cutánea liquenoide ¹⁾
	Desconocido	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de mamas	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el sitio de inyección (incluyendo eritema en el sitio de inyección)
	Frecuentes	Dolor torácico, edema, pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Investigaciones*	Frecuentes	Trastornos de la coagulación y sangrado (incluyendo tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada), prueba de autoanticuerpos positiva (incluyendo anticuerpo de ADN bicatenario), aumento de lactato deshidrogenasa en sangre
	Desconocido	Aumento de peso ²⁾
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Frecuentes	Cicatrización deteriorada

* se puede encontrar más información en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

** incluyendo estudios de extensión de etiqueta abierta

- 1) Incluyendo datos de reportes espontáneos
- 2) El cambio de peso medio con respecto al valor inicial para adalimumab osciló entre 0.3 kg y 1.0 kg en las indicaciones para adultos, en comparación con -0.4 kg a 0.4 kg para placebo durante un período de tratamiento de 4 a 6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5 a 6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1 a 2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. El mecanismo detrás de este efecto no está claro, pero podría estar asociado con los efectos antiinflamatorios de adalimumab.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab cada dos semanas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12.9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7.2% de los pacientes que recibieron placebo o control activo. Las reacciones en el sitio de inyección generalmente no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y de 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo y con control activo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab después de que se resolvió la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y de 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo y con control activo.

En estudios controlados y abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han reportado infecciones graves (incluyendo infecciones mortales, que ocurrieron en raras ocasiones), que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo ubicaciones miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidioidomycosis, candidiasis por pneumocystis, aspergillosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis ocurrieron dentro de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar un recrudecimiento de la enfermedad latente.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias malignas en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 años-paciente durante los ensayos con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 pacientes-año durante los ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron neoplasias malignas en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65.3 pacientes-año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa. No se observaron neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 pacientes-año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con

uveítis.

Durante las partes controladas de ensayos pivotaes de adalimumab en adultos de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, neoplasias malignas distintas del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, se observaron a una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1,000 pacientes-año entre 5,291 pacientes tratados con adalimumab frente a una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1,000 pacientes-año entre 3,444 pacientes de control (la duración media del tratamiento fue de 4.0 meses para adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con el control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1,000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1,000 pacientes-año entre los pacientes de control. De estos cánceres de piel, los carcinomas de células escamosas ocurrieron a tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1,000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1,000 pacientes-año entre los pacientes de control.

Quando se combinan partes controladas de estos ensayos y estudios de extensión abiertos en curso y completados con una duración media de aproximadamente 3.3 años, incluyendo 6,427 pacientes y más de 26,439 pacientes-año de terapia, la tasa observada de neoplasias malignas, distintas del linfoma y los cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8.5 por 1,000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9.6 por 1,000 pacientes-año, y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1,000 pacientes-año.

En la experiencia postcomercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, predominantemente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa reportada de neoplasias malignas es de aproximadamente 2.7 por cada 1,000 pacientes-año de tratamiento. Las tasas reportadas de cánceres de piel no melanoma y linfomas son aproximadamente de 0.2 y 0.3 por cada 1,000 pacientes-año de tratamiento, respectivamente (ver sección 4.4). Se han reportado casos raros postcomercialización de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

A los pacientes se les analizaron muestras de suero para detectar autoanticuerpos en múltiples momentos en los estudios de artritis reumatoide I - V. En estos ensayos, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tenían valores iniciales negativos de anticuerpos antinucleares reportaron valores positivos en la semana 24. Dos pacientes de 3,441 tratados con adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos sugestivos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron tras la interrupción del tratamiento. Ningún paciente desarrolló nefritis lúpica ni síntomas del sistema nervioso central.

Eventos hepatobiliares

En ensayos controlados de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con una duración del período de control que oscilaba entre 4 y 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1.6% de los pacientes tratados con el control.

En ensayos controlados de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 4 a 17 años de edad y artritis relacionada con entesitis de 6 a 17 años, se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante de metotrexato. No se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el ensayo de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 y < 4 años.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un periodo de control que oscila entre 4 y 52 semanas. Se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control.

En el ensayo de fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas al peso corporal después de una terapia de inducción ajustada al peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes de los cuales 4 estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes al inicio del estudio.

En ensayos controlados de fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con una duración del periodo de control que oscilaba entre 12 y 24 semanas, se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control.

No se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 X LSN en el ensayo de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control que duró de 12 a 16 semanas, se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0.6% de los pacientes tratados con el control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 seguidas de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis de hasta 80 semanas con una mediana de exposición de 166.5 días y 105.0 días en pacientes tratados con adalimumab y en los pacientes tratados con el control, respectivamente, se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 2.4% de los pacientes tratados con el control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes con colitis ulcerativa pediátrica (N=93) que evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas (N=31) y una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), después de una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N=63), o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1 y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 1.1% (1/93) de los pacientes.

En todas las indicaciones de los ensayos clínicos, los pacientes con ALT elevada eran asintomáticos y, en la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, también ha habido informes postcomercialización de insuficiencia hepática, así como de trastornos hepáticos menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como hepatitis, incluyendo la hepatitis autoinmune, en pacientes que reciben adalimumab.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos malignos y graves relacionados con infecciones con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina en comparación con adalimumab solo.

Para reportar cualquier efecto secundario:

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del

medicamento. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a Pharmaris Perú, al correo electrónico pharmacovigilanciaperu@pharmaris.com, como titular del registro sanitario de este producto farmacéutico, o al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos no se observó toxicidad limitante de la dosis. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido dosis intravenosas múltiples de 10 mg/kg, que es aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Código ATC: L04AB04

Mecanismo de acción

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

Adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el TNF, incluidos cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con una IC₅₀ de 0.1-0.2 nM).

Efectos farmacodinámicos

Después del tratamiento con adalimumab, se observó una rápida disminución de los niveles de los reactivos de fase aguda de la inflamación (proteína C reactiva (PCR) y tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR)) y de citoquinas séricas (IL-6), en comparación con el valor inicial en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles séricos de metaloproteinasas de matriz (MMP-1 y MMP-3) que producen la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron después de la administración de adalimumab. Los pacientes tratados con adalimumab generalmente experimentaron una mejoría en los signos hematológicos de inflamación crónica.

También se observó una rápida disminución de los niveles de PCR en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa e hidradenitis supurativa después del tratamiento con adalimumab. En pacientes con enfermedad de Crohn, se observó una reducción del número de células que expresan marcadores inflamatorios en el colon, incluyendo una reducción significativa de la expresión de TNF α . Los estudios endoscópicos en la mucosa intestinal han mostrado evidencia de curación de la mucosa en pacientes tratados con adalimumab.

Eficacia y seguridad clínica

Artritis reumatoide

Adalimumab se evaluó en más de 3000 pacientes en todos los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab se evaluaron en cinco estudios aleatorizados, doble ciego y bien controlados. Algunos pacientes fueron tratados hasta por 120 meses.

El estudio de AR I evaluó 271 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tenían \geq 18 años, habían fracasado en el tratamiento con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y no tenían eficacia suficiente con metotrexato en dosis de 12.5 a 25 mg (10 mg si eran intolerantes al metotrexato) cada semana y cuya dosis de metotrexato se mantuvo constante entre 10 y 25 mg cada semana. Se administraron dosis de 20, 40 u 80 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

El estudio de AR II evaluó a 544 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tenían \geq 18 años y habían fracasado el tratamiento con al menos un fármaco antirreumático

modificador de la enfermedad. Se administraron dosis de 20 o 40 mg de adalimumab mediante inyección subcutánea cada dos semanas con placebo en semanas alternativas o cada semana durante 26 semanas; Se administró placebo cada semana durante la misma duración. No se permitieron otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

El estudio de AR III evaluó a 619 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tenían ≥ 18 años y que tenían una respuesta ineficaz al metotrexato en dosis de 12.5 a 25 mg o que habían sido intolerantes a 10 mg de metotrexato cada semana. Había tres grupos en este estudio. Los primeros recibieron inyecciones de placebo cada semana durante 52 semanas. El segundo recibió 20 mg de adalimumab cada semana durante 52 semanas. El tercer grupo recibió 40 mg de adalimumab cada dos semanas con inyecciones de placebo en semanas alternas. Al finalizar las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab/MTX cada dos semanas durante un máximo de 10 años.

El estudio de AR IV evaluó principalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tenían ≥ 18 años. A los pacientes se les permitió no haber recibido nunca medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o continuar con su terapia reumatológica preexistente siempre que la terapia fuera estable durante un mínimo de 28 días. Estas terapias incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

El estudio de AR V evaluó a 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato y con artritis reumatoide temprana activa de moderada a grave (duración media de la enfermedad inferior a 9 meses). Este estudio evaluó la eficacia de la terapia combinada de adalimumab 40 mg cada dos semanas/metotrexato, adalimumab 40 mg cada dos semanas en monoterapia y metotrexato en monoterapia para reducir los signos y síntomas y la tasa de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas. Al finalizar las primeras 104 semanas, 497 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante un máximo de 10 años.

El criterio de valoración principal en los estudios de AR I, II y III y el criterio de valoración secundario en el estudio de AR IV fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta del American College of Rheumatology (ACR 20) en la semana 24 o 26. El criterio de valoración principal en el estudio de AR V fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los estudios de AR III y V tuvieron un criterio de valoración principal adicional a las 52 semanas de retraso de la progresión de la enfermedad (según lo detectado por los resultados de las radiografías). El estudio de AR III también tuvo como criterio de valoración principal los cambios en la calidad de vida.

Respuesta de ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue consistente en los estudios de AR I, II y III. Los resultados para la dosis de 40 mg cada dos semanas se resumen en la Tabla 8.

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

Respuesta	Estudio de RA I ^{a**}		Estudio de RA II ^{a**}		Estudio de RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 meses	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 meses	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 meses	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 meses	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						

6 meses	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 meses	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

^a Estudio de RA I a 24 semanas, Estudio de RA II a 26 semanas y Estudio de RA II a 24 y 52 semanas

^b 40 mg adalimumab administrados cada dos semanas

^c MTX = metotrexato

**p < 0.01, adalimumab *versus* placebo

En los estudios de AR I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta del ACR (número de articulaciones sensibles e inflamadas, evaluación del médico y del paciente sobre la actividad de la enfermedad y el dolor, puntuaciones del índice de discapacidad (HAQ) y valores de PCR (mg/dl)) mejoraron en 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el estudio de AR III, estas mejoras se mantuvieron durante 52 semanas.

En la extensión abierta para el estudio de AR III, la mayoría de los pacientes que respondieron a ACR mantuvieron la respuesta cuando se les dio seguimiento hasta por 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a 40 mg de adalimumab cada dos semanas, 114 pacientes continuaron con 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante 5 años. Entre ellos, 86 pacientes (75.4%) tuvieron respuestas ACR 20; 72 pacientes (63.2%) tuvieron respuestas ACR 50; y 41 pacientes (36%) tuvieron respuestas ACR 70. De 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 10 años. Entre ellos, 64 pacientes (79.0%) tuvieron respuestas ACR 20; 56 pacientes (69.1%) tuvieron respuestas ACR 50; y 43 pacientes (53.1%) tuvieron respuestas ACR 70.

En el estudio de AR IV, la respuesta ACR 20 de los pacientes tratados con adalimumab más el tratamiento estándar fue estadísticamente significativamente mejor que la de los pacientes tratados con placebo más el tratamiento estándar (p < 0.001).

En los estudios de AR I-IV, los pacientes tratados con adalimumab lograron respuestas ACR 20 y 50 estadísticamente significativas en comparación con el placebo tan pronto como una o dos semanas después del inicio del tratamiento. En el estudio de AR V con pacientes con artritis reumatoide temprana que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con adalimumab y metotrexato produjo respuestas ACR más rápidas y significativamente mayores que la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con adalimumab en la semana 52 y las respuestas se mantuvieron en la semana 104 (consulte la Tabla 9).

Tabla 9: Respuestas de ACR en el estudio de AR V (porcentaje de pacientes)

Respuesta	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab /MTX n=268	valor-p ^a	valor-p ^b	valor-p ^c
ACR 20						
Semana 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Semana 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
Semana 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Semana 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Semana 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Semana 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

^a El valor p proviene de la comparación por pares de metotrexato en monoterapia y terapia combinada de adalimumab/metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney.

^b El valor p proviene de la comparación por pares de adalimumab en monoterapia y terapia combinada de adalimumab/metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney

^c El valor p proviene de la comparación por pares de monoterapia con adalimumab y monoterapia con metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney

En la extensión abierta para el estudio de AR V, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron cuando se realizó un seguimiento de hasta 10 años. De 542 pacientes que fueron aleatorizados a 40 mg de

adalimumab cada dos semanas, 170 pacientes continuaron con 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante 10 años. Entre ellos, 154 pacientes (90.6%) tuvieron respuestas ACR 20; 127 pacientes (74.7%) tuvieron respuestas ACR 50; y 102 pacientes (60.0%) tuvieron respuestas ACR 70.

En la semana 52, el 42.9% de los pacientes que recibieron terapia combinada de adalimumab/metotrexato alcanzaron la remisión clínica (DAS28 (PCR) < 2.6) en comparación con el 20.6% de los pacientes que recibieron metotrexato en monoterapia y el 23.4% de los pacientes que recibieron adalimumab en monoterapia. La terapia combinada de adalimumab/metotrexato fue clínica y estadísticamente superior al metotrexato ($p < 0.001$) y adalimumab en monoterapia ($p < 0.001$) para lograr un estado de enfermedad bajo en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave recientemente diagnosticada. La respuesta para los dos brazos de monoterapia fue similar ($p = 0.447$). De los 342 sujetos originalmente asignados al azar a adalimumab en monoterapia o a una terapia combinada de adalimumab/metotrexato que ingresaron al estudio de extensión abierto, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre ellos, se reportó que 109 sujetos (63.7%) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el estudio de AR III, en el que los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una duración media de artritis reumatoide de aproximadamente 11 años, el daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio en la puntuación total de Sharp (TSS) modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular. Los pacientes con adalimumab/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que recibieron metotrexato solo a los 6 y 12 meses (ver Tabla 10).

En la extensión abierta del estudio de AR III, la reducción en la tasa de progresión del daño estructural se mantiene durante 8 y 10 años en un subconjunto de pacientes. A los 8 años, 81 de 207 pacientes tratados originalmente con 40 mg de adalimumab cada dos semanas fueron evaluados radiográficamente. Entre ellos, 48 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el inicio en el mTSS de 0.5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes tratados originalmente con 40 mg de adalimumab cada dos semanas fueron evaluados radiográficamente. Entre ellos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el inicio en el mTSS de 0.5 o menos.

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

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg cada dos semanas	Placebo/MTX- Adalimumab /MTX (95% Intervalo de confianza ^b)	valor p
Puntuación total de Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^c
Puntuación de erosión	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
Puntuación de JSN ^d	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^a metotrexato

^b Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en las puntuaciones de cambio entre metotrexato y adalimumab.

^c Basado en análisis de rango

^d Estrechamiento del espacio articular

En el estudio de AR V, el daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio en la puntuación total de Sharp modificada (consulte la Tabla 11).

Tabla 11: Cambios radiográficos medios en la semana 52 en el estudio de AR V

	MTX n=257 (95% intervalo de confianza)	Adalimumab n=274 (95% intervalo de confianza)	Adalimumab /MTX n=268 (95% intervalo de confianza)	valor p^a	valor p^b	valor p^c
Puntuación total de Sharp	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Puntuación de erosión	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
Puntuación de JSN	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

^a El valor p proviene de la comparación por pares de metotrexato en monoterapia y terapia combinada de adalimumab/metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney.

^b El valor p proviene de la comparación por pares de adalimumab en monoterapia y terapia combinada de adalimumab/metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney

^c El valor p proviene de la comparación por pares de monoterapia con adalimumab y monoterapia con metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney

Después de 52 semanas y 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio desde el inicio en la puntuación total de Sharp modificada ≤ 0.5) fue significativamente mayor con la terapia combinada de adalimumab/metotrexato (63.8% y 61.2% respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37.4% y 33.5% respectivamente, $p < 0.001$) y adalimumab en monoterapia (50.7%, $p < 0.002$ y 44.5%, $p < 0.001$ respectivamente).

En la extensión abierta del estudio de AR V, el cambio medio desde el inicio en el año 10 en la puntuación total de Sharp modificada fue de 10.8, 9.2 y 3.9 en pacientes originalmente asignados al azar a metotrexato en monoterapia, adalimumab en monoterapia y terapia combinada de adalimumab/metotrexato, respectivamente. Las proporciones correspondientes de pacientes sin progresión radiológica fueron del 31.3%, 23.7% y 36.7% respectivamente.

Calidad de vida y función física

La calidad de vida y la función física relacionadas con la salud se evaluaron utilizando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) en los cuatro ensayos originales adecuados y bien controlados, que fue un criterio de valoración principal preespecificado en la semana 52 en el estudio de AR III. Todas las dosis/programaciones de adalimumab en los cuatro estudios mostraron una mejora estadísticamente significativa en el índice de discapacidad del HAQ desde el inicio hasta el mes 6 en comparación con el placebo y en el estudio de AR III se observó lo mismo en la semana 52. Los resultados de la Encuesta de Salud de formato corto (SF 36) para todas las dosis/esquemas de adalimumab en los cuatro estudios respaldan estos hallazgos, con puntuaciones de resumen de componentes físicos (PCS) estadísticamente significativas, así como puntuaciones de dominio de vitalidad y dolor estadísticamente significativas para la dosis de 40 mg cada dos semanas. En los tres estudios en los que se evaluó (estudios de AR I, III, IV) se observó una disminución estadísticamente significativa de la fatiga medida mediante las puntuaciones de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas (FACIT).

En el estudio de AR III, la mayoría de los sujetos que lograron una mejora en la función física y continuaron el tratamiento mantuvieron la mejora hasta la semana 520 (120 meses) de tratamiento abierto. La mejora en la calidad de vida se midió hasta la semana 156 (36 meses) y la mejora se mantuvo durante ese tiempo.

En el estudio de AR V, la mejora en el índice de discapacidad HAQ y el componente físico del SF 36 mostró una mayor mejora ($p < 0.001$) para la terapia combinada de adalimumab/metotrexato versus monoterapia con metotrexato y monoterapia con adalimumab en la semana 52, que se mantuvo hasta la semana 104. Entre los 250 sujetos que completaron el estudio de extensión abierto, las mejoras en la función física se mantuvieron durante 10 años de tratamiento.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Se evaluó adalimumab 40 mg en semanas alternas en 393 pacientes en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 24 semanas de duración en pacientes con espondilitis anquilosante activa (la puntuación inicial media de la actividad de la enfermedad [Índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI)] fue 6.3 en todos los grupos) que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Setenta y nueve (20.1%) pacientes fueron tratados concomitantemente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y 37 (9.4%) pacientes con glucocorticoides. Al período ciego le siguió un período abierto durante el cual los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas por vía subcutánea durante hasta 28 semanas adicionales. Los sujetos (n=215, 54.7%) que no lograron alcanzar ASAS 20 en las semanas 12, 16 o 20 recibieron adalimumab de etiqueta abierta de escape temprano, 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea y posteriormente fueron tratados como no respondedores en el análisis estadístico doble ciego.

En el estudio AS I más amplio con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab en comparación con placebo. Se observó por primera vez una respuesta significativa en la semana 2 y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 12).

Tabla 12: Respuestas de eficacia en el estudio de EA controlado con placebo- estudio I de reducción de signos y síntomas

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

***, ** Estadísticamente significativo en $p < 0.001$, < 0.01 para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo en las semanas 2, 12 y 24

^a Evaluaciones en espondilitis anquilosante

^b Índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath

Los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una mejora significativamente mayor en la semana 12, que se mantuvo hasta la semana 24 tanto en el SF36 como en el Cuestionario de calidad de vida de espondilitis anquilosante (ASQoL).

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiológica de EA

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA). El estudio nr-axSpA I evaluó pacientes con nr-axSpA activa. El estudio nr-axSpA II fue un estudio de retirada del tratamiento en pacientes con nr-axSpA que alcanzaron la remisión durante el tratamiento abierto con adalimumab.

Estudio nr-axSpA I

En el estudio nr-axSpA I, se evaluó adalimumab 40 mg en semanas alternas en 185 pacientes en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con nr-axSpA activa (puntuación inicial media de la actividad de la enfermedad [Índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI)] fue de 6.4 para los pacientes tratados con adalimumab y 6.5 para los que recibieron placebo) que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a ≥ 1 AINE, o una contraindicación para los AINE.

Treinta y tres (18%) pacientes fueron tratados concomitantemente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y 146 (79%) pacientes con AINE al inicio del estudio. Al período doble ciego le siguió un período abierto durante el cual los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas por vía subcutánea durante hasta 144 semanas adicionales. Los resultados de la semana 12 mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la nr-axSpA activa en pacientes tratados con adalimumab en comparación con placebo (Tabla 13).

Tabla 13: Respuesta de eficacia en el estudio controlado con placebo nr-axSpA I

Respuesta doble ciego en la semana 12	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS remisión parcial	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0.3	-1.0***
ASDAS enfermedad inactiva	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0.3	-4.7***
SPARCC ^h MRI articulaciones sacroilíacas ^{d,i}	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI columna ^{d,j}	-0.2	-1.8**

^a Evaluación de la sociedad internacional de espondiloartritis

^b Índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath

^c Puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante

^d cambio medio desde el inicio

^e n=91 placebo y n=87 adalimumab

^f proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)

^g n=73 placebo y n=70 adalimumab

^h Consorcio de Investigación de Espondiloartritis de Canadá

ⁱ n=84 placebo y adalimumab

^j n=82 placebo y n=85 adalimumab

***, **, * Estadísticamente significativo en $p < 0.001$, < 0.01 y < 0.05 , respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

En la extensión abierta, la mejoría de los signos y síntomas se mantuvo con el tratamiento con adalimumab hasta la semana 156.

Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejora significativa de los signos de inflamación medidos mediante hs-CRP y MRI de ambas articulaciones sacroilíacas y de la columna durante la semana 156 y la semana 104, respectivamente.

Calidad de vida y función física

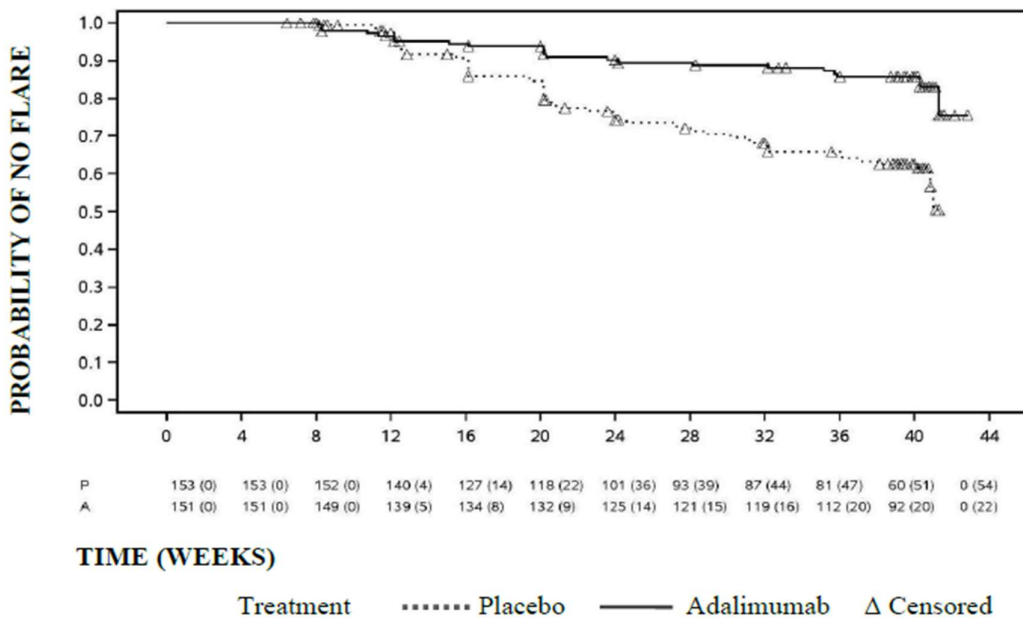
La calidad de vida y la función física relacionadas con la salud se evaluaron mediante los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró una mejora estadísticamente significativa mayor en la puntuación total HAQ-S y la puntuación del componente físico (PCS) SF-36 desde el inicio hasta la semana 12 en comparación con el placebo. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud y la función física se mantuvo durante la extensión abierta hasta la semana 156.

Estudio nr-axSpA II

673 pacientes con nr-axSpA activa (la actividad basal media de la enfermedad [BASDAI] fue 7.0) que tuvieron una respuesta inadecuada a ≥ 2 AINE, o una intolerancia o contraindicación para los AINE inscritos en el período abierto del estudio nr-axSpA II durante el cual recibieron adalimumab 40 mg semanales durante 28 semanas. Estos pacientes también tenían evidencia objetiva de inflamación en las articulaciones sacroilíacas o la columna vertebral en la MRI o elevación de hs-CRP. Los pacientes que lograron una remisión sostenida durante al menos 12 semanas (N = 305) (ASDAS < 1.3 en las semanas 16, 20, 24 y 28) durante el período abierto fueron luego aleatorizados para recibir tratamiento continuo con adalimumab 40 mg dos veces al día (N=152) o placebo (N=153) durante 40 semanas adicionales en un período doble ciego controlado con placebo (duración total del estudio 68 semanas). A los sujetos que empeoraron durante el período doble ciego se les permitió una terapia de rescate de 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante al menos 12 semanas.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la proporción de pacientes sin exacerbación en la semana 68 del estudio. La exacerbación se definió como ASDAS ≥ 2.1 en dos visitas consecutivas con cuatro semanas de diferencia. Una mayor proporción de pacientes que recibieron adalimumab no tuvieron ninguna exacerbación de la enfermedad durante el período doble ciego, en comparación con aquellos que recibieron placebo (70.4% frente a 47.1%, $p < 0.001$) (figura 1).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta la exacerbación en el estudio nr-axSpA II



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

Entre los 68 pacientes que exacerbaron en el grupo asignado al retiro del tratamiento, 65

completaron 12 semanas de terapia de rescate con adalimumab, de los cuales 37 (56.9%) habían recuperado la remisión (ASDAS < 1.3) después de 12 semanas de reiniciar el tratamiento abierto.

En la semana 68, los pacientes que recibieron tratamiento continuo con adalimumab mostraron una mayor mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la nr-axSpA activa en comparación con los pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante el período doble ciego del estudio (Tabla 14).

Tabla 14: Respuesta de eficacia en el período controlado con placebo para el estudio nr-axSpA II

Respuesta doble ciego en la semana 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a, b} 20	47.1%	70.4%***
ASAS ^{a, b} 40	45.8%	65.8%***
ASAS ^a remisión parcial	26.8%	42.1%**
ASDAS ^c enfermedad inactiva	33.3%	57.2%***
Exacerbación parcial ^d	64.1%	40.8%***

^a Evaluación de la sociedad internacional de espondiloartritis

^b El valor inicial se define como un valor inicial abierto cuando los pacientes tienen la enfermedad activa.

^c Puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante

^d La exacerbación parcial se define como ASDAS \geq 1.3 pero < 2.1 en 2 visitas consecutivas.

***, ** Estadísticamente significativo en $p < 0.001$ y $p < 0.01$, respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

Artritis psoriásica

Se estudió adalimumab 40 mg cada dos semanas en pacientes con artritis psoriásica activa de moderada a grave en dos estudios controlados con placebo, los estudios de PsA I y II. El estudio I de PsA con una duración de 24 semanas, trató a 313 pacientes adultos que tenían una respuesta inadecuada al tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y de estos, aproximadamente el 50% estaban tomando metotrexato. El estudio II de PsA con una duración de 12 semanas, trató a 100 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al tratamiento con DMARD. Al finalizar ambos estudios, 383 pacientes se inscribieron en un estudio de extensión abierto, en el que se administraron 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

No hay evidencia suficiente de la eficacia de adalimumab en pacientes con artropatía psoriásica similar a espondilitis anquilosante debido al pequeño número de pacientes estudiados.

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

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

*** $p < 0.001$ para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

* $p < 0.05$ para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

N/A no aplica

Las respuestas de ACR en el estudio I de PsA fueron similares con y sin tratamiento concomitante con metotrexato.

Las respuestas de ACR se mantuvieron en el estudio de extensión abierto durante hasta 136 semanas.

Se evaluaron los cambios radiológicos en los estudios de artritis psoriásica. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio del estudio y en la semana 24 durante el período doble ciego cuando los pacientes tomaban adalimumab o placebo y en la semana 48 cuando todos los pacientes tomaban adalimumab de forma abierta. Se utilizó una puntuación total de Sharp modificada (mTSS), que incluía las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no es idéntica a la TSS utilizada para la artritis reumatoide).

El tratamiento con adalimumab redujo la tasa de progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo, medida por el cambio desde el inicio en mTSS (media \pm DE) 0.8 ± 2.5 en el grupo de placebo (en la semana 24) en comparación con 0.0 ± 1.9 ; ($p < 0.001$) en el grupo de adalimumab (en la semana 48).

En los sujetos tratados con adalimumab sin progresión radiográfica desde el inicio hasta la semana 48 ($n=102$), el 84% continuó sin mostrar progresión radiográfica durante 144 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con adalimumab demostraron una mejora estadísticamente significativa en la función física según lo evaluado por HAQ y la Encuesta de Salud de formato corto (SF 36) en comparación con el placebo en la semana 24. La mejora de la función física continuó durante la extensión abierta hasta la semana 136.

Psoriasis

La seguridad y eficacia de adalimumab se estudiaron en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (afectación $\geq 10\%$ del área de superficie corporal (BSA) e índice de gravedad y área de psoriasis (PASI) ≥ 12 o ≥ 10) que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia en estudios aleatorios, doble ciego. El 73% de los pacientes inscritos en los estudios de psoriasis I y II habían recibido terapia sistémica o fototerapia previa. La seguridad y eficacia de adalimumab también se estudiaron en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave con psoriasis concomitante en manos y/o pies que eran candidatos para terapia sistémica en un estudio aleatorizado doble ciego (estudio de psoriasis III).

El estudio de psoriasis I (REVEAL) evaluó a 1212 pacientes en tres períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis inicial de 80 mg seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que lograron al menos una respuesta PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos un 75% en relación con el valor inicial), ingresaron al período B y recibieron 40 mg de adalimumab de forma abierta cada dos semanas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta \geq PASI 75 en la semana 33 y que originalmente fueron aleatorizados a terapia activa en el Período A, fueron aleatorizados nuevamente en el período C para recibir 40 mg de adalimumab cada dos semanas o placebo durante 19 semanas adicionales. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI inicial media fue de 18.9 y la puntuación de la Evaluación Global del Médico (PGA) inicial osciló entre “moderada” (53% de los sujetos incluidos) a “grave” (41%) y “muy grave” (6%).

El estudio de psoriasis II (CHAMPION) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab versus metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de MTX 7.5 mg y posteriormente se aumentó la dosis hasta la semana 12, con una dosis máxima de 25 mg o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) durante 16 semanas. No hay datos disponibles que comparen adalimumab y MTX más allá de las 16 semanas de tratamiento. Los

pacientes que recibieron MTX y alcanzaron una respuesta \geq PASI 50 en las semanas 8 y/o 12 no recibieron más aumentos de dosis. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI inicial media fue de 19.7 y la puntuación PGA inicial varió de “leve” (< 1%) a “moderada” (48%), a “grave” (46%) a “muy grave” (6%).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis de fase 2 y 3 fueron elegibles para inscribirse en un ensayo de extensión abierto, donde se administró adalimumab durante al menos 108 semanas adicionales.

En los estudios de psoriasis I y II, un criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 desde el inicio en la semana 16 (ver Tablas 16 y 17).

Tabla 16: Ps estudio I (REVEAL) - resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg eow* N=814 n (%)
\geq PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: claro/mínimo	17 (4.3)	506 (62.2) ^b

^a El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI75 se calculó como tasa ajustada por el centro.

^b p<0.001, adalimumab vs. placebo

* cada dos semanas

Tabla 17: Ps estudio II (CHAMPION) resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N=108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{c, d}
PGA: Claro/mínimo	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{a, b}

^a p<0.001 adalimumab vs. placebo

^b p<0.001 adalimumab vs. metotrexato

^c p<0.01 adalimumab vs. placebo

^d p<0.05 adalimumab vs. metotrexato

En el estudio I de psoriasis, el 28% de los pacientes que respondieron a PASI 75 y fueron reasignados a placebo en la semana 33 en comparación con el 5% que continuaron con adalimumab, p < 0.001, experimentaron "pérdida de respuesta adecuada" (puntuación PASI después de la semana 33 y en o antes de la semana 52 que resultó en una respuesta < PASI 50 en relación con el valor inicial con un aumento mínimo de 6 puntos en la puntuación PASI en relación con la semana 33). De los pacientes que perdieron una respuesta adecuada después de la nueva aleatorización a placebo que luego se inscribieron en el ensayo de extensión abierto, el 38% (25/66) y el 55% (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de retratamiento, respectivamente.

Un total de 233 pacientes con respuesta PASI 75 en las semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el Estudio de psoriasis I, y continuaron con adalimumab en el ensayo de extensión abierto. Las tasas de respuesta clara o mínima PASI 75 y PGA en estos pacientes fueron del 74.7% y el 59.0%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia abierta (un total de 160 semanas). En un análisis en el que todos los pacientes que abandonaron el estudio por eventos adversos o falta de eficacia, o que aumentaron la dosis, fueron considerados no respondedores, PASI 75 y PGA de tasas de respuesta clara o mínima en estos pacientes fueron del 69.6% y 55.7%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia abierta (un total de 160 semanas).

Un total de 347 pacientes con respuesta estable participaron en una evaluación de retirada y retratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el período de retirada, los síntomas de la psoriasis reaparecieron con el tiempo, con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA “moderado” o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó un rebote durante el período de retirada. Un total del 76.5% (218/285) de los pacientes que entraron en el período de retratamiento tuvieron una respuesta de PGA "clara" o "mínima" después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron durante la retirada (69.1% [123/178] y 88.8% [95/107] para pacientes que recayeron y que no recayeron durante el período de retirada, respectivamente). Se observó un perfil de seguridad similar durante el retratamiento que antes de la retirada.

Se demostraron mejoras significativas en la semana 16 desde el inicio en comparación con placebo (estudios I y II) y MTX (estudio II) en el DLQI (Índice de calidad de vida en dermatología). En el estudio I, las mejoras en las puntuaciones resumidas de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas en comparación con el placebo.

En un estudio de extensión abierto, para los pacientes cuya dosis aumentó de 40 mg cada dos semanas a 40 mg semanalmente debido a una respuesta PASI inferior al 50%, el 26.4% (92/349) y el 37.8% (132/349) de los pacientes lograron Respuesta PASI 75 en las semanas 12 y 24, respectivamente.

El estudio de psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 72 pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a grave y psoriasis en manos y/o pies. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la semana 16, una proporción estadísticamente significativamente mayor de pacientes que recibieron adalimumab lograron una PGA de "claro" o "casi claro" para las manos y/o los pies en comparación con los pacientes que recibieron placebo (30.6% versus 4.3%, respectivamente [P = 0.014]).

El estudio IV de psoriasis comparó la eficacia y seguridad de adalimumab versus placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas, seguido de un tratamiento abierto con adalimumab durante 26 semanas adicionales. Las evaluaciones de la psoriasis ungueal incluyeron el Índice de gravedad de la psoriasis ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación global del médico de la psoriasis en las uñas (PGA-F) y el Índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI) (consulte la Tabla 18). Adalimumab demostró un beneficio terapéutico en pacientes con psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación de la piel (ASC ≥ 10% (60% de los pacientes) y BSA < 10% y ≥ 5% (40% de los pacientes)).

Tabla 18: Ps estudio IV Resultados de eficacia a las 16, 26 y 52 semanas.

Criterio de valoración	Semana 16		Semana 26		Semana 52
	Controlado con placebo	Controlado con placebo	Controlado con placebo	Controlado con placebo	Abierto
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eow N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eow N=109	Adalimumab 40 mg eow N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0 ^a	3.4	46.6 ^a	65.0
PGA-F claro/mínimo y ≥ mejoría 2-grados (%)	2.9	29.7 ^a	6.9	48.9 ^a	61.3
Cambio porcentual en el NAPSI total de uñas (%)	-7.8	-44.2 ^a	-11.5	-56.2 ^a	-72.2

^a p<0.001, adalimumab vs. placebo

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

Hidradenitis suppurativa

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en pacientes adultos con hidradenitis suppurativa (HS) de moderada a grave que eran intolerantes, tenían una contraindicación o una respuesta inadecuada a al menos una prueba de 3 meses de terapia con antibióticos sistémicos. Los pacientes en HS-I y HS-II tenían enfermedad de Hurley en etapa II o III con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios.

El estudio HS-I (PIONEER I) evaluó a 307 pacientes con 2 períodos de tratamiento. En el Período A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis inicial de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada semana desde la semana 4 hasta la semana 11. No se permitió el uso concomitante de antibióticos durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el período A fueron reasignados al azar en el período B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg cada semana, adalimumab 40 mg cada dos semanas o placebo desde la semana 12 a la semana 35). Los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir placebo en el Período A fueron asignados para recibir 40 mg de adalimumab cada semana en el período B.

El estudio HS-II (PIONEER II) evaluó a 326 pacientes con 2 períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada semana desde la semana 4 hasta la semana 11. El 19.3% de los pacientes habían continuado la terapia antibiótica oral inicial durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el período A fueron reasignados al azar en el período B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg cada semana, adalimumab 40 mg cada dos semanas o placebo desde la semana 12 a la semana 35). Los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente a recibir placebo en el período A fueron asignados para recibir placebo en el período B.

Los pacientes que participaron en los estudios HS-I y HS-II fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión abierto en el que se administraron 40 mg de adalimumab cada semana. La exposición media en toda la población de adalimumab fue de 762 días. A lo largo de los 3 estudios, los pacientes utilizaron un lavado antiséptico tópico diariamente.

Respuesta clínica

La reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de los abscesos y las fistulas de drenaje se evaluaron mediante la respuesta clínica de hidradenitis suppurativa (HiSCR; al menos una reducción del 50% en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios sin aumento en el recuento de abscesos ni en el recuento de fistulas de drenaje en relación al valor inicial). La reducción del dolor cutáneo relacionado con la HS se evaluó mediante una escala de calificación numérica en pacientes que ingresaron al estudio con una puntuación inicial de 3 o más en una escala de 11 puntos.

En la semana 12, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab versus placebo alcanzaron HiSCR. En la semana 12, una proporción significativamente mayor de pacientes en el Estudio HS-II experimentó una disminución clínicamente relevante en el dolor cutáneo relacionado con HS (ver Tabla 19). Los pacientes tratados con adalimumab tuvieron un riesgo significativamente reducido de exacerbación de la enfermedad durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

Tabla 19: Resultados de eficacia a las 12 semanas, estudios HS I y II

	HS Estudio I		HS Estudio II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg semanalmente	Placebo	Adalimumab 40 mg semanalmente
Respuesta clínica de la hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26.0%)	N = 153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)*

≥ 30% Reducción del dolor cutáneo ^b	N = 109 27 (24.8%)	N = 122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)***
--	-----------------------	-----------------------	---------------------	------------------------

* P < 0.05, ***P < 0.001, adalimumab versus placebo

^a Entre todos los pacientes aleatorizados.

^b Entre los pacientes con una evaluación inicial del dolor cutáneo relacionado con la HS ≥ 3, según una escala de calificación numérica del 0 al 10; 0 = sin dolor cutáneo, 10 = dolor cutáneo tan intenso como puedas imaginar.

El tratamiento con adalimumab 40 mg cada semana redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de abscesos y fistulas drenantes. Aproximadamente el doble de la proporción de pacientes en el grupo de placebo en las primeras 12 semanas de los estudios HS-I y HS-II, en comparación con los del grupo de adalimumab, experimentaron un empeoramiento de los abscesos (23.0% frente a 11.4%, respectivamente) y fistulas de drenaje (30.0% frente a 13.9%, respectivamente).

Se demostraron mayores mejoras en la semana 12 desde el inicio en comparación con el placebo en la calidad de vida relacionada con la salud específica de la piel, medida por el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI; estudios HS-I y HS-II), la satisfacción global del paciente con el tratamiento con medicamentos medido por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento - medicación (TSQM; estudios HS-I y HS-II), y salud física medido por la puntuación resumida del componente físico de SF-36 (Estudio HS-I).

En pacientes con al menos una respuesta parcial a 40 mg de adalimumab semanalmente en la semana 12, la tasa de HiSCR en la semana 36 fue mayor en los pacientes que continuaron con adalimumab semanalmente que en los pacientes en los que la frecuencia de la dosificación se redujo a semanas alternas, o en quienes el tratamiento se interrumpió (ver Tabla 20).

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

	Placebo (retiro del tratamiento) N = 73	Adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 70	Adalimumab 40 mg semanalmente N = 70
Semana 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Semana 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

^a Pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanales después de 12 semanas de tratamiento.

^b Los pacientes que cumplían con los criterios especificados en el protocolo de pérdida de respuesta o no mejoría debían interrumpir los estudios y se contaban como no respondedores.

Entre los pacientes que respondieron al menos parcialmente en la semana 12 y que recibieron tratamiento semanal continuo con adalimumab, la tasa de HiSCR en la semana 48 fue del 68.3% y en la semana 96 fue del 65.1%. El tratamiento a más largo plazo con adalimumab 40 mg por semana durante 96 semanas no identificó nuevos hallazgos de seguridad.

Entre los pacientes cuyo tratamiento con adalimumab se retiró en la semana 12 en los estudios HS-I y HS-II, la tasa de HiSCR 12 semanas después de la reintroducción de 40 mg de adalimumab semanalmente volvió a niveles similares a los observados antes de la retirada (56.0%).

Enfermedad de Crohn

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en más de 1500 pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores y el 80% de los pacientes continuaron recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

La inducción de la remisión clínica (definida como CDAI < 150) se evaluó en dos estudios, el estudio CD I (CLASSIC I) y el estudio CD II (GAIN). En el Estudio I de CD, 299 pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento; placebo en las semanas 0 y 2, 160 mg de adalimumab en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, y 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2. En el estudio II de CD, 325 pacientes que habían perdido respuesta o eran intolerantes al infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de adalimumab en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 o placebo en las semanas 0 y 2. Los que no respondieron primariamente fueron excluidos de los estudios y, por lo tanto, estos pacientes no fueron evaluados más a fondo.

El mantenimiento de la remisión clínica se evaluó en el estudio III de CD (CHARM). En el Estudio III de CD, 854 pacientes recibieron de forma abierta 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg cada dos semanas, 40 mg cada semana o placebo con una duración total del estudio de 56 semanas. Los pacientes con respuesta clínica (disminución del CDAI \geq 70) en la semana 4 se estratificaron y analizaron por separado de aquellos que no tuvieron respuesta clínica en la semana 4. Se permitió la reducción gradual de los corticosteroides después de la semana 8.

Las tasas de inducción de remisión y respuesta del estudio CD I y del estudio CD II se presentan en la Tabla 21.

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

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

Todos los valores-p son comparaciones por pares de proporciones de adalimumab versus placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

Se observaron tasas de remisión similares para los regímenes de inducción de 160/80 mg y 80/40 mg en la semana 8 y los eventos adversos se observaron con mayor frecuencia en el grupo de 160/80 mg.

En el estudio III de CD, en la semana 4, el 58% (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica y fueron evaluados en el análisis primario. De aquellos que tuvieron respuesta clínica en la semana 4, el 48% había estado expuesto previamente a otros antagonistas del TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y de respuesta se presentan en la Tabla 22.

Los resultados de la remisión clínica se mantuvieron relativamente constantes independientemente de la exposición previa al antagonista del TNF.

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

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

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

* $p < 0.001$ para comparaciones de proporciones por pares de adalimumab versus placebo

** $p < 0.02$ para comparaciones de proporciones por pares de adalimumab versus placebo

^a De aquellos que recibieron corticosteroides al inicio del estudio

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43% de los pacientes en mantenimiento con adalimumab respondieron en la semana 12 en comparación con el 30% de los pacientes en mantenimiento con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se benefician de la terapia de mantenimiento continuada hasta la semana 12. La terapia continuada más allá de las 12 semanas no produjo respuestas significativamente mayores (ver sección 4.2).

117/276 pacientes del estudio I de CD y 272/777 pacientes de los estudios II y III de CD fueron seguidos durante al menos 3 años de tratamiento abierto con adalimumab. 88 y 189 pacientes, respectivamente, continuaron en remisión clínica. La respuesta clínica (CR-100) se mantuvo en 102 y 233 pacientes, respectivamente.

Calidad de vida

En el estudio de CD I y en el estudio de CD II, se logró una mejora estadísticamente significativa en la puntuación total del cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal específica de la enfermedad (IBDQ) en la semana 4 en pacientes asignados al azar a adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg en comparación con placebo y fue observado en las semanas 26 y 56 en el estudio III de CD, así como entre los grupos de tratamiento con adalimumab en comparación con el grupo de placebo.

Colitis ulcerativa

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

En el estudio UC-I, 390 pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF fueron aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 2, 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 80 mg en la semana 2, u 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 40 mg en semana 2. Después de la semana 2, los pacientes de ambos brazos de adalimumab recibieron 40 mg semanalmente. La remisión clínica (definida como puntuación de Mayo ≤ 2 sin subpuntuación > 1) se evaluó en la semana 8.

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

Los pacientes inducidos con 160/80 mg de adalimumab lograron la remisión clínica frente a placebo en la semana 8 en porcentajes estadísticamente significativamente mayores en el estudio

UC-I (18% frente a 9% respectivamente, $p = 0.031$) y el estudio UC-II (17% frente a 9% respectivamente, $p=0.019$). En el estudio UC-II, entre los tratados con adalimumab que estaban en remisión en la semana 8, 21/41 (51%) estaban en remisión en la semana 52.

Los resultados de la población general del estudio UC-II se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23: Respuesta, remisión y curación de la mucosa en el estudio UC-II (porcentaje de pacientes)

	Placebo	Adalimumab 40 mg eow
Semana 52	N=246	N=248
Respuesta clínica	18%	30%*
Remisión clínica	9%	17%*
Curación de la mucosa	15%	25%*
Remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
Semana 8 y 52		
Respuesta sostenida	12%	24%**
Remisión sostenida	4%	8%*
Curación de la mucosa sostenida	11%	19%*

La remisión clínica es una puntuación de Mayo ≤ 2 sin una subpuntuación > 1 ;

La respuesta clínica es una disminución desde el inicio en la puntuación de Mayo ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ más una disminución en la subpuntuación de sangrado rectal [RBS] ≥ 1 o una RBS absoluta de 0 o 1;

* $p < 0.05$ para la comparación de proporciones por pares de adalimumab versus placebo

** $p < 0.001$ para la comparación de proporciones por pares de adalimumab versus placebo

^a De aquellos que recibieron corticosteroides al inicio del estudio

De los pacientes que tuvieron una respuesta en la semana 8, el 47% tuvo respuesta, el 29% estuvo en remisión, el 41% tuvo curación de la mucosa y el 20% estuvo en remisión sin esteroides durante ≥ 90 días en la semana 52.

Aproximadamente el 40% de los pacientes del estudio UC-II habían fracasado en el tratamiento previo anti-TNF con infliximab. La eficacia de adalimumab en esos pacientes se redujo en comparación con la de los pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF. Entre los pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo anti-TNF, la remisión en la semana 52 se logró en un 3% con placebo y un 10% con adalimumab.

Los pacientes de los estudios UC-I y UC-II tuvieron la opción de pasar a un estudio de extensión abierto a largo plazo (UC III). Después de 3 años de tratamiento con adalimumab, el 75% (301/402) continuó en remisión clínica según la puntuación parcial de Mayo.

Tasas de hospitalización

Durante 52 semanas de los estudios UC-I y UC-II, se observaron tasas más bajas de hospitalizaciones por todas las causas y hospitalizaciones relacionadas con la CU en el grupo tratado con adalimumab en comparación con el grupo de placebo. El número de hospitalizaciones por todas las causas en el grupo de tratamiento con adalimumab fue de 0.18 por paciente y año frente a 0.26 por paciente y año en el grupo de placebo y las cifras correspondientes para las hospitalizaciones relacionadas con la CU fueron de 0.12 por paciente y año frente a 0.22 por paciente y año.

Calidad de vida

En el estudio UC-II, el tratamiento con adalimumab produjo mejoras en la puntuación del Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ).

Uveítis

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en pacientes adultos con panuveítis

intermedia, posterior y panuveítis no infecciosa, excluyendo a los pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble enmascarado y controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis inicial de 80 mg seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes de un inmunosupresor no biológico.

El estudio UV I evaluó a 217 pacientes con uveítis activa a pesar del tratamiento con corticoides (prednisona oral a dosis de 10 a 60 mg/día). Todos los pacientes recibieron 2 dosis estandarizadas de prednisona de 60 mg/día al ingresar al estudio, seguidas de un programa de reducción gradual obligatorio, con interrupción completa de los corticosteroides en la semana 15.

El estudio UV II evaluó a 226 pacientes con uveítis inactiva que requerían tratamiento crónico con corticosteroides (prednisona oral de 10 a 35 mg/día) al inicio del estudio para controlar su enfermedad. Posteriormente, los pacientes se sometieron a un programa de reducción gradual obligatorio, con interrupción completa de los corticosteroides en la semana 19.

El criterio de valoración principal de eficacia en ambos estudios fue el "tiempo hasta el fracaso del tratamiento". El fracaso del tratamiento se definió mediante un resultado de componentes múltiples basado en las lesiones vasculares coriorretinales inflamatorias y/o retinianas inflamatorias, el grado de células de la cámara anterior (AC), el grado de turbidez vítrea (VH) y la mejor agudeza visual corregida (BCVA).

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

Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracaso del tratamiento en pacientes tratados con adalimumab versus pacientes que recibieron placebo (consulte la Tabla 24). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab sobre la tasa de fracaso del tratamiento versus placebo (ver Figura 2).

Tabla 24: Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en los estudios UV I y UV II

Tratamiento de análisis	N	Fracaso N (%)	Tiempo promedio hasta el fracaso (meses)	HR ^a	IC 95% para HR ^a	Valor p ^b
Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en la semana 6 o después en el estudio UV I						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en la semana 2 o después en el estudio UV II						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

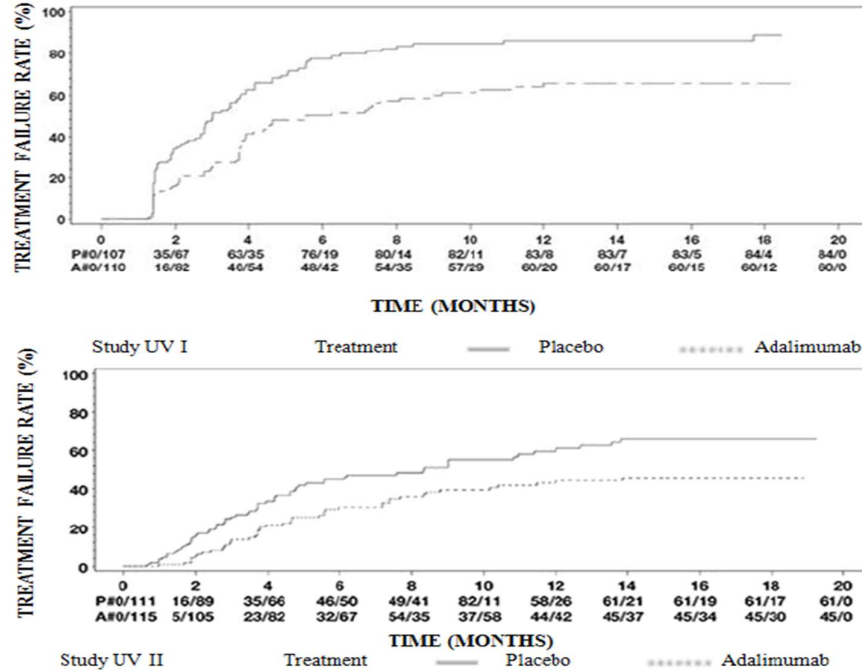
Nota: El fracaso del tratamiento en la semana 6 o después (Estudio UV I), o en la semana 2 o después (Estudio UV II), se contó como evento. Los abandonos por motivos distintos al fracaso del tratamiento fueron censurados en el momento del abandono.

^a HR de adalimumab versus placebo a partir de regresión de riesgos proporcionales con el tratamiento como factor.

^b Valor de P bilateral de la prueba de rango logarítmico.

^c NE = no estimable. Menos de la mitad de los sujetos en riesgo tuvieron un evento.

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



Nota: P# = Placebo (número de eventos/número en riesgo); A# = adalimumab (número de eventos/número en riesgo).

En el estudio UV I se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de adalimumab versus placebo para cada componente del fracaso del tratamiento. En el estudio UV II, se observaron diferencias estadísticamente significativas sólo en la agudeza visual, pero los demás componentes estuvieron numéricamente a favor de adalimumab.

De los 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 sujetos se consideraron no elegibles (por ejemplo, debido a desviaciones o complicaciones secundarias a la retinopatía diabética, a la cirugía de cataratas o a la vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 pacientes evaluables (74%) alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Con base en el enfoque de los datos observados, 216 (80.3%) estaban en reposo (sin lesiones inflamatorias activas, grado de células AC $\leq 0.5+$, grado VH $\leq 0.5+$) con una dosis concomitante de esteroides ≤ 7.5 mg por día, y 178 (66.2%) estaban en reposo sin esteroides. La BCVA mejoró o se mantuvo (deterioro < 5 letras) en el 88.6% de los ojos en la semana 78. Los datos posteriores a la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero el número de sujetos inscritos disminuyó después de este tiempo. En general, entre los pacientes que interrumpieron el estudio, el 18% lo hizo debido a eventos adversos y el 8% debido a una respuesta insuficiente al tratamiento con adalimumab.

Calidad de vida

Los resultados reportados por los pacientes con respecto al funcionamiento relacionado con la visión se midieron en ambos estudios clínicos, utilizando el NEI VFQ-25. Adalimumab fue numéricamente favorecido para la mayoría de las subpuntuaciones con diferencias medias estadísticamente significativas para la visión general, el dolor ocular, la visión de cerca, la salud mental y la puntuación total en el estudio UV I, y para la visión general y la salud mental en el estudio UV II. Los efectos relacionados con la visión no fueron numéricamente a favor de adalimumab para la visión de los colores en el estudio UV I y para la visión de los colores, la visión periférica y la visión de cerca en el estudio UV II.

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con adalimumab se pueden desarrollar anticuerpos anti-adalimumab. La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un aumento de la depuración y una eficacia reducida de adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la aparición de eventos adversos.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en dos estudios (AIJp I y II) en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular activa o de curso poliarticular, que tenían una variedad de tipos de inicio de AIJ (más frecuentemente poliartitis con factor reumatoide negativo o positivo y oligoartritis extendida).

AIJp I

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En la fase abierta de inicio de sesión (OL LI), los pacientes se estratificaron en dos grupos, tratados con MTX (metotrexato) o no tratados con MTX. Los pacientes que estaban en el estrato sin MTX no habían recibido previamente MTX o se les había retirado el tratamiento con MTX al menos dos semanas antes de la administración de adalimumab del estudio. Los pacientes permanecieron con dosis estables de AINE o prednisona (≤ 0.2 mg/kg/día o 10 mg/día como máximo). En la fase OL LI todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante 16 semanas. La distribución de los pacientes por edad y dosis mínima, mediana y máxima recibida durante la fase OL LI se presenta en la Tabla 25.

Tabla 25: Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida durante la fase OL LI

Grupo de edad	Número de pacientes al inicio n (%)	Dosis mínima, mediana y máxima
4 a 7 años	31 (18.1)	10, 20 y 25 mg
8 a 12 años	71 (41.5)	20, 25 y 40 mg
13 a 17 años	69 (40.4)	25, 40 y 40 mg

Los pacientes que demostraron una respuesta pediátrica ACR 30 en la semana 16 fueron elegibles para ser aleatorizados en la fase doble ciego (DB) y recibieron adalimumab 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg, o placebo cada dos semanas durante 32 semanas adicionales o hasta que la enfermedad estalle. Los criterios de exacerbación de la enfermedad se definieron como un empeoramiento de $\geq 30\%$ desde el inicio en ≥ 3 de 6 criterios centrales del ACR pediátrico, ≥ 2 articulaciones activas y una mejoría de $> 30\%$ en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas o en el momento de la exacerbación de la enfermedad, los pacientes eran elegibles para inscribirse en la fase de extensión abierta.

Tabla 26: Ped ACR 30 respuestas en el estudio AIJ

Estrato	MTX		Sin MTX	
Fase				
OL-LI 16 semanas				
Respuesta Ped ACR 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Resultados de eficacia				
Doble ciego 32 semanas	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Exacerbaciones de la enfermedad al final de 32 semanas ^a (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37) ^b	43.3% (13/30)	71.4% (20/28) ^c
Tiempo promedio a la exacerbación de la enfermedad	>32 semanas	20 semanas	>32 semanas	14 semanas

^a Respuestas de Ped ACR 30/50/70 en la semana 48 significativamente mayores que las de los pacientes tratados con placebo

^b p = 0.015

^c p = 0.031

Entre aquellos que respondieron en la semana 16 (n=144), las respuestas pediátricas ACR 30/50/70/90 se mantuvieron durante hasta seis años en la fase OLE en pacientes que recibieron adalimumab durante todo el estudio. En total, 19 sujetos, de los cuales 11 del grupo de edad inicial de 4 a 12 años y 8 del grupo de edad inicial de 13 a 17 años fueron tratados durante 6 años o más.

Las respuestas generales fueron generalmente mejores y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con la combinación de adalimumab y MTX en comparación con adalimumab solo. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con MTX y como monoterapia en pacientes para quienes el uso de MTX no es apropiado (ver sección 4.2).

AIJp II

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico abierto en 32 niños (de 2 a <4 años o de 4 años o más y con un peso <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de superficie corporal (BSA) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg cada dos semanas como dosis única mediante inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio, la mayoría de los sujetos utilizaron MTX concomitantemente, con menos reportando el uso de corticosteroides o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En la semana 12 y la semana 24, la respuesta de PedACR30 fue del 93.5% y 90.0%, respectivamente, utilizando el enfoque de datos observados. Las proporciones de sujetos con PedACR50/70/90 en la semana 12 y la semana 24 fueron 90.3%/61.3%/38.7% y 83.3%/73.3%/36.7%, respectivamente. Entre los que respondieron (ACR 30 pediátrico) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), las respuestas de ACR 30 pediátrico se mantuvieron durante hasta 60 semanas en la fase OLE en pacientes que recibieron adalimumab durante este período. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis relacionada con entesitis

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis relacionada con entesitis moderada. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 24 mg/m² de superficie corporal (BSA) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg, o placebo cada dos semanas durante 12 semanas. Al período doble ciego le sigue un período abierto (OL) durante el cual los pacientes recibieron 24 mg/m² de BSA de adalimumab hasta un máximo de 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea durante hasta 192 semanas adicionales. El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (hinchazón no debida a deformidad o articulaciones con pérdida de movimiento más dolor y/o sensibilidad), que se logró con una disminución porcentual media de -62.6% (cambio porcentual medio -88.9%) en pacientes del grupo de adalimumab en comparación con -11.6% (cambio porcentual medio -50.0%) en pacientes del grupo placebo. La mejora en el número de articulaciones activas con artritis se mantuvo durante el período OL hasta la semana 156 en 26 de 31 (84%) pacientes del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. Aunque no fue estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes demostraron una mejoría clínica en criterios de valoración secundarios como el número de sitios de entesitis, el recuento de articulaciones dolorosas (TJC), el recuento de articulaciones inflamadas (SJC), la respuesta pediátrica ACR 50 y la respuesta pediátrica ACR 70.

Psoriasis en placas pediátrica

La eficacia de adalimumab se evaluó en un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego de 114 pacientes pediátricos a partir de 4 años de edad con psoriasis en placas crónica grave (definida por una PGA ≥ 4 o > 20% de afectación de BSA o > 10% de afectación de BSA con lesiones muy

gruesas o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con afectación facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante) que no fueron controlados adecuadamente con terapia tópica y helioterapia o fototerapia.

Los pacientes recibieron adalimumab 0.8 mg/kg eow (hasta 40 mg), 0.4 mg/kg eow (hasta 20 mg) o metotrexato 0.1 – 0.4 mg/kg semanalmente (hasta 25 mg). En la semana 16, más pacientes asignados al azar a 0.8 mg/kg de adalimumab tuvieron respuestas de eficacia positivas (p. ej., PASI 75) que aquellos asignados al azar a 0.4 mg/kg eow o MTX.

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

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0.8 mg/kg eow N=38
PASI 75 ^b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Claro/mínimo ^c	15 (40.5%)	23 (60.5%)

^a MTX = metotrexato

^b P=0.027, adalimumab 0.8 mg/kg versus MTX

^c P=0.083, adalimumab 0.8 mg/kg versus MTX

Los pacientes que alcanzaron PASI 75 y PGA claro o mínimo fueron retirados del tratamiento durante hasta 36 semanas y monitoreados para detectar pérdida de control de la enfermedad (es decir, un empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Luego, los pacientes fueron retratados con adalimumab 0.8 mg/kg cada semana durante 16 semanas adicionales y las tasas de respuesta observadas durante el retratamiento fueron similares a las del período doble ciego anterior: respuesta PASI 75 del 78.9% (15 de 19 sujetos) y PGA claro o mínimo del 52.6% (10 de 19 sujetos).

En el período abierto del estudio, las respuestas claras o mínimas de PASI 75 y PGA se mantuvieron durante hasta 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos de seguridad.

Hidradenitis supurativa del adolescente

No existen ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia de adalimumab para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice basándose en la eficacia demostrada y la relación exposición-respuesta en pacientes adultos con HS y la probabilidad de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y los efectos de adalimumab sean sustancialmente similares a los de los adultos a los mismos niveles de exposición. La seguridad de la dosis recomendada de adalimumab en la población adolescente con HS se basa en el perfil de seguridad de indicaciones cruzadas de adalimumab tanto en adultos como en pacientes pediátricos en dosis similares o más frecuentes (ver sección 5.2).

Enfermedad de Crohn pediátrica

Adalimumab se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de inducción y mantenimiento con dosis dependientes del peso corporal (< 40 kg o ≥ 40 kg) en 192 sujetos pediátricos de entre 6 años y 17 años (inclusive), con enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave definida como una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) > 30. Los sujetos debían haber fracasado en la terapia convencional (incluyendo un corticosteroide y/o un inmunomodulador) para EC. Es posible que los sujetos también hayan perdido la respuesta previamente o hayan sido intolerantes al infliximab.

Todos los sujetos recibieron terapia de inducción abierta a una dosis basada en su peso corporal inicial: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 para sujetos ≥ 40 kg, y 80 mg y 40 mg, respectivamente, para sujetos < 40 kg.

En la semana 4, los sujetos fueron asignados al azar 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento de dosis baja o de dosis estándar, como se muestra en la Tabla 25.

Tabla 28: Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis baja	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg eow	20 mg eow
≥ 40 kg	20 mg eow	40 mg eow

Resultados de eficacia

El criterio de valoración principal del estudio fue la remisión clínica en la semana 26, definida como una puntuación PCDAI \leq 10.

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

Tabla 29: Estudio de EC pediátrica remisión y respuesta clínica PCDAI

	Dosis estándar 40/20 mg eow N = 93	Dosis baja 20/10 mg eow N = 95	valor p*
Semana 26			
Remisión clínica	38.7%	28.4%	0.075
Respuesta clínica	59.1%	48.4%	0.073
Semana 52			
Remisión clínica	33.3%	23.2%	0.100
Respuesta clínica	41.9%	28.4%	0.038

* Valor de p para la comparación de dosis estándar versus dosis baja.

Tabla 30: Estudio de EC pediátrica suspensión de corticosteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas

	Dosis estándar 40/20 mg eow	Dosis baja 20/10 mg eow	Valor p¹
Corticosteroides descontinuados	N= 33	N=38	
Semana 26	84.8%	65.8%	0.066
Semana 52	69.7%	60.5%	0.420
Interrupción de inmunomoduladores²	N=60	N=57	
Semana 52	30.0%	29.8%	0.983
Remisión de fistulas³	N=15	N=21	
Semana 26	46.7%	38.1%	0.608
Semana 52	40.0%	23.8%	0.303

¹ Valor de p para la comparación de dosis estándar versus dosis baja.

² La terapia inmunosupresora solo podría suspenderse en la semana 26 o después a discreción del investigador si el sujeto cumplía el criterio de respuesta clínica.

³ definido como el cierre de todas las fistulas que drenaban al inicio durante al menos 2 visitas consecutivas posteriores al inicio

Se observaron aumentos (mejoras) estadísticamente significativos desde el inicio hasta las semanas 26 y 52 en el índice de masa corporal y la velocidad de crecimiento en ambos grupos de tratamiento.

También se observaron mejoras estadística y clínicamente significativas desde el inicio en ambos grupos de tratamiento en los parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

Cien pacientes (n=100) del Estudio Pediátrico de EC continuaron en un estudio de extensión abierto a largo plazo. Después de 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74.0% (37/50) de los 50 pacientes que permanecieron en el estudio continuaron en remisión clínica y el 92.0% (46/50) de los pacientes continuaron en respuesta clínica según PCDAI.

Colitis ulcerativa pediátrica

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en 93 pacientes pediátricos de 5 a 17 años de edad con colitis ulcerativa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12 con subpuntuación endoscópica de 2 a 3 puntos, confirmado mediante endoscopia de lectura central) que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Aproximadamente el 16% de los pacientes del estudio habían fracasado con el tratamiento anti-TNF previo. A los pacientes que recibieron corticosteroides en el momento del reclutamiento se les permitió reducir gradualmente su tratamiento con corticosteroides después de la semana 4.

En el período de inducción del estudio, 77 pacientes fueron aleatorizados 3:2 para recibir tratamiento doble ciego con adalimumab a una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2; o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1 y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2. Ambos grupos recibieron 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6. Tras una enmienda al diseño del estudio, los 16 pacientes restantes que se inscribieron en el período de inducción recibieron tratamiento abierto con adalimumab en la dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en semana 0 y semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

En la semana 8, 62 pacientes que demostraron una respuesta clínica según la puntuación parcial de Mayo (PMS; definida como una disminución en el PMS ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$ desde el inicio) fueron aleatorizados por igual para recibir tratamiento de mantenimiento doble ciego con adalimumab en una dosis de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (ew), o una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas (eow). Antes de una enmienda al diseño del estudio, 12 pacientes adicionales que demostraron una respuesta clínica según PMS fueron aleatorizados para recibir placebo, pero no se incluyeron en el análisis confirmatorio de eficacia.

La exacerbación de la enfermedad se definió como un aumento en el PMS de al menos 3 puntos (para pacientes con PMS de 0 a 2 en la semana 8), al menos 2 puntos (para pacientes con PMS de 3 a 4 en la semana 8), o al menos 1 punto (para pacientes con PMS de 5 a 6 en la semana 8).

Los pacientes que cumplían los criterios de exacerbación de la enfermedad en la semana 12 o después fueron aleatorizados para recibir una dosis de reinducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) o una dosis de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) y continuaron recibiendo su respectivo régimen de dosis de mantenimiento posteriormente.

Resultados de eficacia

Los criterios de valoración coprimarios del estudio fueron la remisión clínica según PMS (definida como PMS ≤ 2 y sin subpuntuación individual > 1) en la semana 8, y la remisión clínica según FMS (Puntuación Mayo Completa) (definida como una puntuación Mayo ≤ 2 y sin subpuntuación individual > 1) en la semana 52 en pacientes que lograron una respuesta clínica según PMS en la semana 8.

Las tasas de remisión clínica por PMS en la semana 8 para pacientes en cada uno de los grupos de inducción doble ciego con adalimumab se presentan en la tabla 31.

Tabla 31: Remisión clínica por PMS en 8 semanas

	Adalimumab^a máximo de 160 mg en la semana 0 / placebo en la semana 1 N=30	Adalimumab^{b,c} máximo de 160 mg en la semana 0 y la semana 1 N=47
Remisión clínica	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)

^a Adalimumab 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1 y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^b Adalimumab 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

^c Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y en la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes con valores faltantes en la semana 8 no habían cumplido el criterio de valoración

En la semana 52, remisión clínica según FMS en los respondedores de la semana 8, respuesta clínica según FMS (definida como una disminución en la puntuación de Mayo ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ desde el inicio) en los respondedores de la semana 8, curación de la mucosa según FMS (definida como subpuntuación de endoscopia de Mayo ≤ 1) en los respondedores de la semana 8, la remisión clínica según FMS en los remitentes de la semana 8 y la proporción de sujetos en remisión libre de corticosteroides por FMS en los respondedores de la semana 8 se evaluaron en pacientes que recibieron adalimumab al máximo doble ciego de 40 mg ew (0.6 mg/kg) y dosis de mantenimiento máximas de 40 mg ew (0.6 mg/kg) (tabla 32).

Tabla 32: Resultados de eficacia a las 52 semanas

	Adalimumab^a máximo de 40 mg ew N=31	Adalimumab^b máximo de 40 mg ew N=31
Remisión clínica en la semana 8 respondedores PMS	9/31 (29.0%)	14/31 (45.2%)
Respuesta clínica en la semana 8 respondedores PMS	19/31 (61.3%)	21/31 (67.7%)
Curación de la mucosa en la semana 8 respondedores PMS	12/31 (38.7%)	16/31 (51.6%)
Remisión clínica en la semana 8 remitentes PMS	9/21 (42.9%)	10/22 (45.5%)
Remisión libre de corticosteroides en la semana 8 respondedores PMS	4/13 (30.8%)	5/16 (31.3%)
^a Adalimumab 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas ^b Adalimumab 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana ^c En pacientes que reciben corticosteroides concomitantes al inicio del estudio Nota: Los pacientes con valores faltantes en la semana 52 o que fueron aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o mantenimiento se consideraron no respondedores para los criterios de valoración de la semana 52		

Los criterios de valoración exploratorios adicionales de eficacia incluyeron la respuesta clínica según el índice de actividad de la colitis ulcerativa pediátrica (PUCAI) (definido como una disminución del PUCAI ≥ 20 puntos desde el inicio) y la remisión clínica según el PUCAI (definido como PUCAI < 10) en la semana 8 y la semana 52 (tabla 33).

Tabla 33: Resultados de criterios de valoración exploratorios según PUCAI

	Semana 8	
	Adalimumab^a máximo de 160 mg en semana 0 / placebo en semana 1 N=30	Adalimumab^{b,c} máximo de 160 mg en semana 0 / placebo en semana 1 N=47
Remisión clínica según PUCAI	10/30 (33.3%)	22/47 (46.8%)
Respuesta clínica según	15/30 (50.0%)	32/47 (68.1%)

PUCAI		
	Semana 52	
	Adalimumab^d máximo de 40 mg ew N=31	Adalimumab^e máximo de 40 mg ew N=31
Remisión clínica según PUCAI en la semana 8 respondedores PMS	14/31 (45.2%)	18/31 (58.1%)
Respuesta clínica según PUCAI en la semana 8 respondedores PMS	18/31 (58.1%)	16/31 (51.6%)
^a Adalimumab 2.4 g/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1 y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 ^b Adalimumab 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 ^c Sin incluir la dosis de inducción abierta de adalimumab 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 ^d Adalimumab 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y en la semana 6. Nota 2: Se consideró que los pacientes con valores faltantes en la semana 8 no habían cumplido los criterios de valoración Nota 3: Los pacientes con valores faltantes en la semana 52 o que fueron aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o mantenimiento se consideraron no respondedores para los criterios de valoración de la semana 52		

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

Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en IMPACT III y en las puntuaciones de productividad laboral y deterioro de la actividad del cuidador (WPAI) para los grupos tratados con adalimumab.

Se observaron aumentos (mejoras) clínicamente significativos desde el inicio en la velocidad de crecimiento en los grupos tratados con adalimumab, y se observaron aumentos (mejoras) clínicamente significativos desde el inicio en el índice de masa corporal en los sujetos que recibieron la dosis alta de mantenimiento de un máximo de 40 mg (0.6 mg/kg) ew.

Uveítis pediátrica

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado de 90 pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa que eran refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo o 20 mg de adalimumab (si < 30 kg) o 40 mg de adalimumab (si ≥ 30 kg) cada dos semanas en combinación con su dosis inicial de metotrexato.

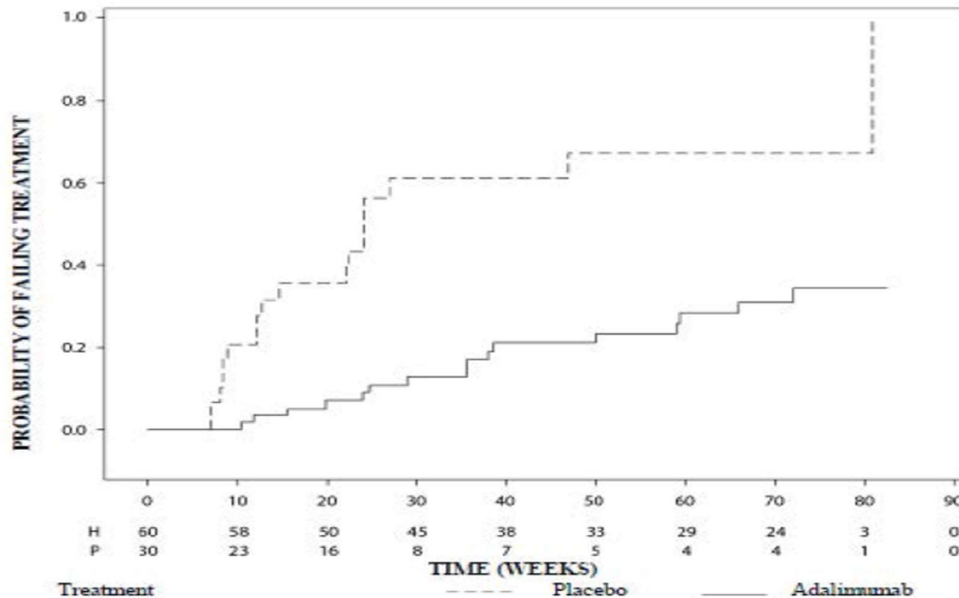
El criterio de valoración principal fue el "tiempo hasta el fracaso del tratamiento". Los criterios que determinaron el fracaso del tratamiento fueron empeoramiento o no mejoría sostenida de la inflamación ocular, mejoría parcial con desarrollo de comorbilidades oculares sostenidas o empeoramiento de comorbilidades oculares, uso no permitido de medicamentos concomitantes y suspensión del tratamiento durante un período de tiempo prolongado.

Respuesta clínica

Adalimumab retrasó significativamente el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, en comparación con el placebo (ver figura 3, P < 0.0001 de la prueba de rango logarítmico). La mediana del tiempo

hasta el fracaso del tratamiento fue de 24.1 semanas para los sujetos tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento no fue estimable para los sujetos tratados con adalimumab porque menos de la mitad de estos sujetos experimentaron fracaso del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fracaso del tratamiento en un 75% en relación con el placebo, como lo muestra el índice de riesgo (HR = 0.25 [IC del 95%: 0.12, 0.49]).

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta el fracaso del tratamiento en el estudio de uveítis pediátrica



Nota: P = Placebo (Número en riesgo); H = adalimumab (Número en riesgo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Después de la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, la absorción y distribución de adalimumab fueron lentas, alcanzando las concentraciones séricas pico aproximadamente 5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio de adalimumab estimada a partir de tres estudios después de una dosis subcutánea única de 40 mg fue del 64%. Después de dosis intravenosas únicas que oscilaron entre 0.25 y 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Después de dosis de 0.5 mg/kg (~40 mg), la depuración varió de 11 a 15 mL/hora, el volumen de distribución (Vss) varió de 5 a 6 litros y la semivida media de la fase terminal fue de aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial de varios pacientes con artritis reumatoide oscilaron entre el 31 y el 96% de las del suero.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), las concentraciones mínimas medias en estado estacionario fueron de aproximadamente 5 µg/mL (sin metotrexato concomitante) y de 8 a 9 µg/mL (con metotrexato concomitante), respectivamente. Los niveles mínimos de adalimumab en suero en estado estacionario aumentaron aproximadamente proporcionalmente con la dosis después de una dosis subcutánea de 20, 40 y 80 mg cada dos semanas y cada semana.

Después de la administración de 24 mg/m² (máximo de 40 mg) por vía subcutánea cada dos semanas a pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular que tenían entre 4 y 17 años, la media mínima de la concentración sérica de adalimumab en estado estacionario (valores medidos entre la semana 20 y 48) fue de 5.6 ± 5.6 µg/mL (102% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y de 10.9 ± 5.2 µg/mL (47.7% CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AIJ poliarticular de 2 a < 4 años de edad o de 4 años o más que pesaban < 15 kg y recibieron una dosis de 24 mg/m² de adalimumab, las concentraciones séricas mínimas medias de

adalimumab en estado estacionario fueron de $6.0 \pm 6.1 \mu\text{g/mL}$ (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y $7.9 \pm 5.6 \mu\text{g/mL}$ (71.2% CV) con metotrexato concomitante.

Después de la administración de 24 mg/m^2 (máximo de 40 mg) por vía subcutánea cada dos semanas a pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían entre 6 y 17 años, las concentraciones séricas mínimas medias de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la semana 24) fueron de $8.8 \pm 6.6 \mu\text{g/mL}$ para adalimumab sin metotrexato concomitante y $11.8 \pm 4.3 \mu\text{g/mL}$ con metotrexato concomitante.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiológica, la concentración mínima media (\pm SD) en estado estacionario en la semana 68 fue de $8.0 \pm 4.6 \mu\text{g/mL}$.

En pacientes adultos con psoriasis, la concentración mínima media en estado estacionario fue de $5 \mu\text{g/mL}$ durante el tratamiento en monoterapia con 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

Después de la administración de 0.8 mg/kg (máximo de 40 mg) por vía subcutánea cada dos semanas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la concentración mínima media \pm SD de adalimumab en estado estacionario fue de aproximadamente $7.4 \pm 5.8 \mu\text{g/mL}$ (79% CV).

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, una dosis de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 80 mg en la semana 2 logró concentraciones mínimas séricas de adalimumab de aproximadamente 7 a $8 \mu\text{g/mL}$ en las semanas 2 y 4. La concentración mínima media en estado estacionario desde la semana 12 hasta la semana 36 fueron aproximadamente de 8 a $10 \mu\text{g/mL}$ durante el tratamiento con 40 mg de adalimumab cada semana.

La exposición a adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo mediante modelos farmacocinéticos poblacionales y simulación basados en la farmacocinética de indicaciones cruzadas en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis relacionada con entesitis). La pauta posológica recomendada de HS para adolescentes es de 40 mg cada dos semanas. Dado que la exposición a adalimumab puede verse afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y respuesta inadecuada pueden beneficiarse al recibir la dosis recomendada para adultos de 40 mg cada semana.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2 logra concentraciones mínimas séricas de adalimumab de aproximadamente $5.5 \mu\text{g/mL}$ durante el período de inducción. Una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2 logra concentraciones mínimas de adalimumab en suero de aproximadamente $12 \mu\text{g/mL}$ durante el período de inducción. Se observaron niveles mínimos medios en estado estacionario de aproximadamente $7 \mu\text{g/mL}$ en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

En pacientes pediátricos con EC de moderada a grave, la dosis de inducción abierta de adalimumab fue de 160/80 mg o 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un límite de peso corporal de 40 kg. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a los grupos de tratamiento de mantenimiento de dosis estándar (40/20 mg cada semana) o de dosis baja (20/10 mg cada semana) según su peso corporal. Las concentraciones mínimas séricas medias (\pm SD) de adalimumab alcanzadas en la semana 4 fueron $15.7 \pm 6.6 \mu\text{g/mL}$ para pacientes $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) y $10.6 \pm 6.1 \mu\text{g/mL}$ para pacientes $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

Para los pacientes que continuaron con su terapia aleatorizada, las concentraciones mínimas medias (\pm SD) de adalimumab en la semana 52 fueron $9.5 \pm 5.6 \mu\text{g/mL}$ para el grupo de dosis estándar y $3.5 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ para el grupo de dosis baja. Las concentraciones mínimas medias se mantuvieron en los pacientes que continuaron recibiendo tratamiento con adalimumab dos veces durante 52 semanas. Para los pacientes que aumentaron la dosis de un régimen eow a un régimen semanal, las

concentraciones séricas medias (\pm SD) de adalimumab en la semana 52 fueron 15.3 ± 11.4 $\mu\text{g/mL}$ (40/20 mg, semanalmente) y 6.7 ± 3.5 $\mu\text{g/mL}$ (20/10 mg, semanalmente).

En pacientes con colitis ulcerativa, una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2 logra concentraciones mínimas séricas de adalimumab de aproximadamente 12 $\mu\text{g/mL}$ durante el período de inducción. Se observaron niveles mínimos medios en estado estacionario de aproximadamente 8 $\mu\text{g/mL}$ en pacientes con colitis ulcerativa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

Después de la administración subcutánea de una dosis basada en el peso corporal de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas a pacientes pediátricos con colitis ulcerativa, la concentración sérica mínima media de adalimumab en estado estacionario fue de 5.01 ± 3.28 $\mu\text{g/mL}$ en la semana 52. Para los pacientes que recibieron 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica mínima de adalimumab en estado estacionario media (\pm SD) fue de 15.7 ± 5.60 $\mu\text{g/mL}$ en la semana 52.

En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab cada dos semanas a partir de la semana 1, dio lugar a concentraciones medias en estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 $\mu\text{g/mL}$.

La exposición a adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo mediante simulación y modelado farmacocinético poblacional basado en la farmacocinética de indicaciones cruzadas en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis relacionada con entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una dosis de carga en niños < 6 años. Las exposiciones previstas indican que, en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede provocar un aumento inicial de la exposición sistémica.

Los modelos y simulación farmacocinética y farmacocinética/farmacodinámica poblacional predijeron una exposición y eficacia de adalimumab comparables en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas en comparación con 40 mg cada semana (incluidos pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS en adolescentes y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con EC y CU).

Relación exposición-respuesta en la población pediátrica

Sobre la base de datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ERA), se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta de PedACR 50. La concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad de la probabilidad máxima de respuesta PedACR 50 (CE50) fue de 3 $\mu\text{g/mL}$ (IC del 95%: 1-6 $\mu\text{g/mL}$).

Se establecieron relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica grave para PASI 75 y PGA claro o mínimo, respectivamente. PASI 75 y PGA claro o mínimo aumentaron con el aumento de las concentraciones de adalimumab, ambos con una EC50 aparente similar de aproximadamente 4.5 $\mu\text{g/mL}$ (IC del 95%: 0.4-47.6 y 1.9-10.5, respectivamente).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de más de 1300 pacientes con AR revelaron una tendencia hacia una mayor eliminación aparente de adalimumab con el aumento del peso corporal. Después del ajuste por diferencias de peso, el sexo y la edad parecieron tener un efecto mínimo sobre la depuración de adalimumab. Se observó que los niveles séricos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) eran más bajos en pacientes con AAA medibles.

Insuficiencia hepática o renal

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

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de

toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Se ha realizado un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal/desarrollo perinatal en monos cynomolgus a dosis de 0, 30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) y no ha revelado evidencia de daño a los fetos debido a adalimumab. No se realizaron estudios de carcinogenicidad ni una evaluación estándar de fertilidad y toxicidad posnatal con adalimumab debido a la falta de modelos apropiados para un anticuerpo con reactividad cruzada limitada con el TNF de roedores y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

6. PARTICULARES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glutamato monosódico

Sorbitol (E420)

Metionina

Polisorbato 80

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Vida útil

3 años

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacene en un refrigerador (2°C – 8°C). No congelar. Mantenga la jeringa precargada o la pluma precargada en su empaque exterior para protegerla de la luz.

Una única jeringa precargada o pluma precargada de Hulio puede conservarse a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un período de hasta 8 semanas. La jeringa precargada o la pluma precargada deben protegerse de la luz y desecharse si no se utilizan dentro del período de 8 semanas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Hulio 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso con protector automático de aguja. La jeringa está hecha de plástico de polímero de cicloolefina con un tapón (caucho de clorobutilo) y una aguja (acero inoxidable) con una tapa de aguja (polímero de mezcla de butilo/dieno y polipropileno).

Tamaños de empaque de:

- 1 jeringa precargada (con 2 toallitas impregnadas de alcohol)
- 2 jeringas precargadas (con 2 toallitas impregnadas de alcohol)
- 4 jeringas precargadas (con 4 toallitas impregnadas de alcohol)
- 6 jeringas precargadas (con 6 toallitas impregnadas de alcohol)
- 1 jeringa precargada
- 2 jeringas precargadas
- 4 jeringas precargadas
- 6 jeringas precargadas

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada

Hulio 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso que contiene una jeringa precargada.

La jeringa dentro de la pluma está hecha de plástico polimérico de cicloolefina con un tapón (caucho de clorobutilo) y una aguja (acero inoxidable) con una tapa (polímero de mezcla de

butilo/dieno y polipropileno).

Tamaños de empaque de:

- 1 pluma precargada (con 2 toallitas impregnadas de alcohol)
- 2 plumas precargadas (con 2 toallitas impregnadas de alcohol)
- 4 plumas precargadas (con 4 toallitas impregnadas de alcohol)
- 6 plumas precargadas (con 6 toallitas impregnadas de alcohol)
- 1 pluma precargada
- 2 plumas precargadas
- 4 plumas precargadas
- 6 plumas precargadas

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otros manejos

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

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

01/2024