

ABRILADA
ADALIMUMAB
Solución para inyección
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada lapicera prellenada de 0,8 ml contiene: Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).

Excipientes: L-Histidina 0,63 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 2,51 mg, Edetato disódico dihidrato (EDTA) 0,04 mg, Sacarosa 68 mg, L-Metionina 0,16 mg, Polisorbato 80 0,16 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Código ATC: L04AB04.

INDICACIONES

Artritis reumatoidea

Abrilada está indicado para la reducción de los signos y síntomas, induciendo una importante respuesta clínica y aún la remisión clínica, inhibiendo la progresión del daño estructural y mejorando la capacidad funcional en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa. Abrilada puede administrarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME).

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Abrilada está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa en niños y adolescentes de más de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta insuficiente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME). Abrilada puede ser administrado combinado o en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando no fuera posible continuar el tratamiento con metotrexato.

Artritis relacionada a entesitis

Abrilada está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada a entesitis en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta inadecuada, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Espondilitis anquilosante

Abrilada está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que hayan presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA)

Abrilada está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial activa sin evidencia radiográfica (nr-axSpA).

Artritis psoriásica

Abrilada está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Adalimumab ha demostrado reducir el grado de progresión del daño articular periférico evaluado mediante rayos X, en pacientes con subtipo poliarticular simétrico de la enfermedad, así como también mejorar la capacidad funcional. Abrilada puede administrarse en monoterapia o en combinación con agentes ARME.

Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se logra dentro de las 12 semanas de tratamiento. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en aquel paciente que no haya respondido dentro de dicho período.

Psoriasis en placas

Abrilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a severa intensidad, quienes sean candidatos para terapia sistémica.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Hidrosadenitis supurativa (HS)

Abrilada está indicado para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa activa moderada a grave (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional.

Hidrosadenitis supurativa adolescente

Abrilada está indicado en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa activa moderada a grave (acné inverso) en pacientes adolescentes desde los 12 años con respuesta inadecuada a terapia convencional sistémica.

Enfermedad de Crohn

Abrilada reduce los signos y síntomas e induce y mantiene la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Reduce los signos y síntomas e induce la remisión clínica aún en aquellos pacientes que han perdido la respuesta o son intolerantes a infliximab.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Abrilada está indicado para reducir signos y síntomas y para mantener la remisión de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos de 6 años o más con enfermedad moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Colitis ulcerosa

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica suele alcanzarse dentro de las 2 a 8 semanas de tratamiento. Adalimumab sólo debe mantenerse en los pacientes que hayan respondido durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Uveítis no infecciosa

Abrilada está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos.

Uveítis pediátrica

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

Enfermedad Intestinal de Behcet

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Se une con gran afinidad y especificidad al TNF-alfa soluble (Factor de necrosis tumoral alfa) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab no se une a la linfoxina (TNF-beta).

Adalimumab es producido por medio de tecnología del ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos.

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

El TNF es una citoquina natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. En pacientes con artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (APs) y espondilitis anquilosante (EA) se hallan niveles elevados de TNF en el líquido sinovial que desempeñan un importante papel en el proceso inflamatorio patológico y en la destrucción articular característicos de estas enfermedades. En la psoriasis en placas también se encuentran valores elevados de TNF. En esta enfermedad, el tratamiento con adalimumab puede reducir el espesor de la epidermis y la infiltración de células inflamatorias. Los niveles elevados de TNF también se encuentran en las lesiones de hidrosadenitis supurativa (HS).

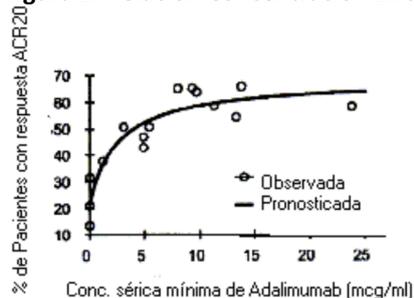
La relación entre estas actividades farmacodinámicas y el mecanismo por el cual adalimumab ejerce estos efectos clínicos, se desconocen.

Propiedades farmacodinámicas

Tras el tratamiento con adalimumab, se observó una rápida disminución de los niveles de reactantes de fase aguda de la inflamación [concentración de proteína C reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)] y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los niveles basales en pacientes con artritis reumatoidea. Los niveles plasmáticos de las metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartilago también disminuyeron tras la administración de adalimumab. Los pacientes con AR, APs y EA generalmente presentan anemia leve a moderada y recuentos linfocitarios disminuidos, así como recuentos elevados de neutrófilos y plaquetas. Los pacientes tratados con adalimumab generalmente presentaron mejoría de los signos hematológicos de inflamación crónica. En pacientes con artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidrosadenitis supurativa se ha observado un rápido descenso en los niveles de PCR, después del tratamiento con adalimumab. En pacientes con enfermedad de Crohn se observó una reducción en el número de células que expresan marcadores inflamatorios en el colon, tales como el antígeno leucocitario humano (HLA-DR) y la mieloperoxidasa (MPO), incluyendo una reducción significativa en la expresión del $TNF\alpha$. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de cicatrización de la mucosa en pacientes tratados con adalimumab.

La relación concentración sérica-eficacia de adalimumab calculada conforme a los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20) parece seguir la ecuación de E_{max} de Hill, según se describe más abajo:

Figura 1: Relación Concentración-Eficacia



Se obtuvieron estimados de la CE_{50} que oscilaron entre 0,8 y 1,4 mcg/ml basadas en el modelo farmacocinético / farmacodinámico del recuento de articulaciones inflamadas, recuento de articulaciones sensibles y respuestas ACR 20 de pacientes que participaron en estudios de Fase II y III.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, administrada a 59 sujetos sanos, la absorción y la distribución de adalimumab fue lenta, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio de adalimumab fue del 64%, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg.

Distribución y eliminación: La farmacocinética de dosis únicas de adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea se determinaron en varios estudios con dosis intravenosas que oscilaron en un rango de 0,25

a 10 mg/kg. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento (clearance) es de aproximadamente 12 ml/hora, el volumen de distribución (Vss) entre 4,7 y 6 litros, y la vida media de eliminación terminal promedio fue de aproximadamente dos semanas, oscilando entre 10 y 20 días según los estudios. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en cinco pacientes con artritis reumatoidea, oscilaron entre el 31 y el 96% de las plasmáticas.

Farmacocinética en estado de equilibrio: Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semana por medio en pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR), la concentración valle promedio de adalimumab en el estado estacionario fue aproximadamente 5 microgramos/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 microgramos/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos en forma proporcional con dosis subcutáneas de 20, 40 y 80 mg en semana por medio y una vez por semana. En estudios a largo plazo de más de dos años no se observaron evidencias de cambios en el aclaramiento (clearance) con el tiempo.

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

En pacientes adultos con psoriasis, la concentración valle media en el estado estacionario fue de 5 microgramos/ml durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semana por medio.

En pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 80 mg en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 μ g/ml en la Semana 2 y la Semana 4. La concentración media en el estado estacionario en la Semana 12 hasta la Semana 36 fue de aproximadamente 8 a 10 μ g/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg semanal.

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

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml en la Semana 2 y Semana 4. Los niveles valle promedio en el estado estacionario de aproximadamente 7 microgramos/ml se observaron en la Semana 24 y Semana 56 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab semana por medio.

En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml. Se observó una concentración media en el estado estacionario de niveles mínimos de 8 microgramos/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semana por medio.

La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijo una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas comparado con 40 mg semanal (incluyendo pacientes adultos con artritis reumatoidea, hidrosadenitis supurativa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o artritis psoriásica, pacientes con hidrosadenitis supurativa adolescente, y pacientes pediátricos \geq 40 kg con enfermedad de Crohn).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de más de 1200 pacientes revelaron que la coadministración de metotrexato tenía un efecto intrínseco sobre el clearance aparente de adalimumab (CL/F) (Ver Interacciones Medicamentosas). De acuerdo a lo esperado, hubo una tendencia hacia clearances aparentes mayores de adalimumab con el aumento del peso corporal y ante la presencia de anticuerpos anti-adalimumab.

También se predijeron aumentos menores en la depuración (clearance) aparente en pacientes con AR que recibieron dosis más bajas que la dosis recomendada y en pacientes con AR con concentraciones altas de factor reumatoideo o de proteína C-reactiva (PCR).

Probablemente estos aumentos no sean clínicamente importantes.

Poblaciones especiales: La farmacocinética en poblaciones especiales fue investigada utilizando análisis farmacocinéticos de poblaciones.

Ancianos: La edad aparenta tener un mínimo efecto sobre el clearance aparente de adalimumab. De los análisis de poblaciones, el clearance ajustado al peso medio en pacientes de 40 a 65 años (n = 850) y \geq 65 años (n = 287) fueron 0,33 y 0,30 mL/h/kg, respectivamente.

Pacientes Pediátricos:

Tras la administración subcutánea cada dos semanas de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la Semana 20 a la 48) fue 5,6 \pm 5,6 μ g/ml (102% CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y 10,9 \pm 5,2 μ g/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante. Las concentraciones de adalimumab en pacientes con peso < 30 kg que recibieron 20 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o en tratamiento concomitante con metotrexato, fueron 6,8 μ g/ml y 10,9 μ g/ml, respectivamente. La media en estado estacionario a través de las concentraciones séricas de adalimumab para pacientes con peso \geq 30 kg que recibieron 40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o en tratamiento concomitante con metotrexato, fueron 6,6 μ g/ml y 8,1 μ g/ml, respectivamente.

En pacientes con AIJ que tenían de 2 a 4 años y un peso inferior a 15 kg que habían recibido una dosis de 24 mg/m² de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue 6,0 \pm 6,1 μ g/ml (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y 7,9 \pm 5,6 μ g/ml (71,2% CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semana por medio en pacientes de 6 a 17 años con artritis relacionada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de 8,8 \pm 6,6 μ g/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y 11,8 \pm 4,3 μ g/ml con metotrexato concomitante.

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

La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con hidrosadenitis supurativa se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética de otras indicaciones en pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis relacionada a entesitis). La posología recomendada para hidrosadenitis supurativa en adolescentes de 40 mg semana por medio está estimada para mantener adalimumab sérico similar al observado en pacientes adultos con hidrosadenitis que reciben adalimumab 40 mg semanales.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a severamente activo, en la fase abierta la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las Semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de la superficie corporal hasta un peso máximo de 40 kg. En la Semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la Dosis Estándar (40/20 mg semana por medio) o Dosis Baja (20/10 mg semana por medio). Las concentraciones medias (\pm DS) en suero de adalimumab alcanzadas en la Semana 4 fueron 15,7 \pm 6,6 μ g/ml para pacientes \geq 40 kg (160/80 mg) y 10,6 \pm 6,1 μ g/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg). Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la concentración media (\pm DS) de adalimumab en la Semana 52 fue de 9,5 \pm 5,6 μ g/ml para el grupo de la Dosis Estándar y 3,5 \pm 2,2 μ g/ml para el grupo de Dosis Bajas. Las concentraciones medias se mantuvieron en los sujetos que continuaron el tratamiento con adalimumab semana por medio durante 52 semanas. En aquellos pacientes en los que se escaló la dosis a un régimen semanal, la concentración media (\pm DS) de adalimumab en la Semana 52 fue 15,3 \pm 11,4 μ g/ml (40/20 mg semanalmente) y 6,7 \pm 3,5 (20/10 mg semanalmente).

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

Sexo: No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo de los pacientes, luego de la corrección de acuerdo al peso corporal.

Raza: No se presumen diferencias en el clearance de inmunoglobulinas entre diferentes razas. En estudios limitados, no se observaron diferencias cinéticas importantes para adalimumab en pacientes no-caucásicos.

Insuficiencia renal o hepática: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento con Abrilada debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para el producto.

Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Abrilada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Posología

Artritis reumatoidea, Espondilitis anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica; nr-axialSpA) y Artritis Psoriásica:

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (Espondilitis anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica; nr-axialSpA) es de 40 mg de adalimumab administrados semana por medio como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Durante el tratamiento con Abrilada, podrá continuarse la administración de metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otros agentes ARME. En monoterapia, los pacientes con artritis reumatoidea que experimenten una disminución en su respuesta con adalimumab 40 mg en semana por medio, pueden beneficiarse al aumentar la frecuencia de administración de la dosis a 40 mg de adalimumab una vez por semana u 80 mg cada dos semanas.

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 13 años de edad o más es de 40 mg de adalimumab administrados semana por medio en una dosis única por vía subcutánea.

Los datos publicados sugieren que la respuesta clínica generalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de iniciado el tratamiento. En aquellos pacientes que no hayan respondido dentro de este período, se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapéutica.

La dosis de Abrilada para pacientes desde los 2 años de edad con diagnóstico de artritis idiopática juvenil se basa en el peso corporal (Tabla 1). El metotrexato, los glucocorticoides, AINE y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

Tabla 1. Dosis de Abrilada para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del paciente	Posología
10 kg hasta < 30 kg	20 mg semana por medio
≥ 30 kg	40 mg semana por medio

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con AIJ poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza a las 12 semanas de tratamiento. Debe ser cuidadosamente considerada la continuación de la terapia en aquellos pacientes que no hayan respondido en ese período de tiempo. No existe información relevante de adalimumab en niños menores de 2 años.

Artritis relacionada a entesitis

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con artritis relacionada a entesitis a partir de 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2).

Tabla 2. Dosis de Abrilada para Pacientes con Artritis relacionada a Entesitis

Peso del paciente	Posología
15 kg hasta < 30 kg	20 mg semana por medio
≥ 30 kg	40 mg semana por medio

Psoriasis en placas

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

Luego de las 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con adalimumab 40 mg en semana por medio se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con adalimumab se debe considerar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis a frecuencia semanal. Si se alcanza una respuesta adecuada con la frecuencia aumentada, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg cada dos semanas.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3).

Tabla 3. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placas

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

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

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

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

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Abrilada para pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el Día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el Día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Abrilada.

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

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir adalimumab 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

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

No hay estudios clínicos con Abrilada en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Abrilada es de 80 mg en el Día 1 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg vía inyección subcutánea cada dos semanas comenzando en la Semana 1.

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

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Abrilada.

Durante el tratamiento con Abrilada se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidrosadenitis supurativa.

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

En caso de interrupción del tratamiento, puede volver a indicarse si se lo considera adecuado.

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

No hay uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de enfermedad de hidrosadenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

La dosis inicial recomendada de Abrilada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 160 mg en el Día 1 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 40 mg semana por medio. Durante el tratamiento con adalimumab se puede continuar con la administración de aminosalicilatos, corticoesteroides, y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-Mercaptopurina y Azatioprina).

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta, se pueden beneficiar con un aumento de la dosis a 40 mg cada siete días u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. La terapia continuada deberá ser cuidadosamente reevaluada en aquellos pacientes que no hubieran respondido en este período. Durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis de corticoides podrá ser disminuida de acuerdo a las guías de la práctica clínica.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">40 mg en la semana 0 y 20 en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: <ul style="list-style-type: none">80 mg en la semana 0 y 40 en la semana 2	20 mg en semana por medio
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">80 mg en la semana 0 y 40 en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: <ul style="list-style-type: none">160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semana por medio

Algunos pacientes se podrían beneficiar de un incremento en la frecuencia a una dosis semanal durante los rebrotes de la enfermedad o si han experimentado una respuesta inadecuada durante la etapa de mantenimiento:

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

Adalimumab no ha sido estudiado en niños con Enfermedad de Crohn menores de 6 años.

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

Uveítis no infecciosa

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes adultos con uveítis no infecciosa es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial. El tratamiento con Abrilada se puede iniciar solo o en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con uveítis crónica no infecciosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea. En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con Uveítis

Peso del paciente	Régimen de Dosis
< 30 kg	20 mg en semana por medio en combinación con metotrexato
≥ 30 kg	40 mg en semana por medio en combinación con metotrexato

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

No hay datos de uso de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Enfermedad Intestinal de Behcet

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

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada:

Del número total de sujetos en estudios clínicos de tratamiento con adalimumab, el 9,5% tenía 65 años y más, mientras que aproximadamente el 2,0% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis que se necesita para esta población.

Otras indicaciones pediátricas:

El uso de adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad por lo cual los datos disponibles son limitados, al igual que el tratamiento con adalimumab en niños con peso <15 kg. La seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes pediátricos de indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil, artritis relacionada con entesitis, enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis pediátrica en placas, hidrosadenitis supurativa adolescente y uveítis pediátrica no han sido establecidas.

Modo de Administración

Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.

Abrilada debe ser empleado bajo la guía y supervisión de un médico. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Abrilada si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Los sitios de autoaplicación son el muslo o el abdomen y deberán rotarse. Las inyecciones no deberán aplicarse en áreas de piel sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser descartado de acuerdo con los requisitos locales vigentes.

Ver Instrucciones para la preparación y administración de la inyección.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco ampolla.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a adalimumab o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, son más susceptibles de padecer infecciones graves, producidas por bacterias, micobacterias micosis invasivas (histoplasmosis, aspergilosis, coccidioideomicosis, diseminadas o extrapulmonares), virales, parasitarias u otras infecciones oportunistas. Sepsis, raros casos de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y pneumocystis también han sido informadas en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF. Otras infecciones serias observadas en estudios clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han informado hospitalizaciones o evoluciones fatales asociadas con infecciones. Muchas de las infecciones serias se presentaron en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con la enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente controlados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con adalimumab. El tratamiento con adalimumab no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con adalimumab en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidioideomicosis o blastomicosis (ver *Otras infecciones oportunistas*).

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

Tuberculosis

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

Antes de iniciar el tratamiento con adalimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente sobre antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se deberá iniciar el tratamiento de infecciones tuberculosas latentes antes de comenzar la terapia con adalimumab. Cuando se realicen tests cutáneos de tuberculina para detectar una infección tuberculosa latente, una induración de 5 mm o mayor se considerará positiva, aún si el paciente hubiera recibido previamente vacunación BCG. La posibilidad de una tuberculosis latente no detectada

deberá ser considerada especialmente en inmigrantes o viajeros de países con alta prevalencia de tuberculosis, o en quienes hayan tenido un contacto estrecho con un paciente con tuberculosis activa.

Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con adalimumab.

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

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

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

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

El tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con adalimumab.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes en tratados con adalimumab. Pacientes tratados con adalimumab, con resultados negativos en las pruebas de detección de infección tuberculosa latente, desarrollaron tuberculosis activa, y algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa o para tuberculosis latente han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con agentes bloqueantes del TNF.

Los pacientes que reciben adalimumab deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque puede haber tests cutáneos para infección tuberculosa, falsamente negativos.

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

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales. Los pacientes que reciben bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias tales como histoplasmosis, coccidioideomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis, y otras infecciones oportunistas.

Aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante, deberán requerir atención médica inmediata para una evaluación diagnóstica. Para los pacientes que residan o viajen a regiones donde las micosis son endémicas, se deberá sospechar infecciones micóticas invasivas si presentaran signos y síntomas de una posible infección micótica sistémica. Los pacientes con riesgo de histoplasmosis y otras infecciones micóticas invasivas, y si el médico lo considerara, podrán someterse a tratamiento antimicótico empírico, hasta que el agente patógeno(s) sea identificado. Algunos pacientes con infección histoplasmósica activa pueden presentar tests de antígeno/anticuerpo negativos. Cuando sea factible, la decisión de administrar terapia antimicótica empírica en estos pacientes deberá realizarse luego de la consulta con un profesional con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas, y se deberá tener en cuenta tanto el riesgo de la infección micótica severa, como los riesgos del tratamiento antimicótico. Los pacientes quienes desarrollen una infección micótica severa, también serán advertidos de interrumpir el bloqueador de FNT, hasta que las infecciones sean controladas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral) incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. La mayoría de estos casos se produjeron en pacientes que recibían concomitantemente otras medicaciones inmunosupresoras, las que también pudieron contribuir a la reactivación del VHB.

Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con adalimumab. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Se controlarán estrechamente los signos y síntomas de infección por activa VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con adalimumab. No existen datos adecuados de seguridad o eficacia acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con adalimumab e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab durante los ensayos clínicos fueron raras. En el post-comercialización se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia, muy poco frecuentes, tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de adalimumab e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las fases controladas de los estudios clínicos llevados a cabo con antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. El tamaño del grupo control y la limitada duración de las partes controladas de los estudios llevados a cabo no hacen posible la extracción de conclusiones sólidas. Existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoidea con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Durante los estudios abiertos, a largo plazo, realizados con adalimumab, la incidencia global de procesos malignos fue similar a la que cabría esperar para una población de igual edad, sexo y raza. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños y adolescentes tratados con agentes antagonistas del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, tales como linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. Las neoplasias se produjeron después de una mediana de 30 meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores después concomitantemente. Estos casos de informaron durante la experiencia post comercialización y derivan de distintas fuentes tales como registros e informes espontáneos post comercialización.

Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. La mayoría de los pacientes habían recibido terapia previa con infliximab, así como también azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente, para el tratamiento

de la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y adalimumab debe ser cuidadosamente considerado. La asociación causal de LHECT con adalimumab no es clara.

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

En todos los pacientes, y en particular aquéllos con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento previo con PUVA, se debe examinar para descartar cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con adalimumab. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el empleo post comercialización de bloqueadores de TNF en artritis reumatoidea y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoidea pueden presentar mayor riesgo de desarrollar leucemia (hasta 2 veces) que la población general, aún en ausencia de tratamiento con bloqueantes del TNF.

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

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, tales como citopenias clínicamente significativas (ej. trombocitopenia, leucopenia). La relación causal de estos reportes con adalimumab permanece poco clara. Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, presencia de hematomas, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con adalimumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con adalimumab.

Vacunas

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas a virus vivos en pacientes tratados con adalimumab.

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

Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas a virus vivos.. Se recomienda que los bebés expuestos en el útero a adalimumab no sean vacunados con vacunas a virus vivos por al menos 5 meses luego de la última inyección recibida por la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Adalimumab no ha sido formalmente estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, en estudios clínicos llevados a cabo con otro antagonista del TNF se informó de un mayor índice de eventos adversos serios relacionados con la ICC, incluido empeoramiento de la ICC existente y manifestación de nueva ICC. También se han notificado casos de empeoramiento de la ICC en pacientes tratados con adalimumab, por lo que adalimumab deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y siempre bajo estricto monitoreo médico.

El tratamiento con adalimumab deberá ser discontinuado en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la ICC.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con adalimumab puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con adalimumab y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con adalimumab (ver REACCIONES ADVERSAS).

Administración concomitante de ARME biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones serias con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleukina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.

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

Cirugía

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

Obstrucción del intestino delgado

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR en tratamiento con metotrexato en dosis estables, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de la concentración sérica de metotrexato. Por el contrario, después de dosis únicas o y múltiples de metotrexato, adalimumab demostró un aclaramiento reducido en un 29% y 44% respectivamente.

Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab o de metotrexato. No se han estudiado las interacciones entre adalimumab y otras drogas que no sean el metotrexato en estudios farmacocinéticos formales. En los estudios clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con agentes ARME de uso habitual (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, agentes antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

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

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

Interacción Droga/ Tests de laboratorio: No se conocen interacciones entre adalimumab y pruebas de laboratorio.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

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

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con adalimumab para evaluar su potencial carcinogénico o su efecto sobre la fertilidad. No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos en el test de micronúcleos de ratón in vivo o en el Test de Ames, respectivamente.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras la aplicación de la última dosis de adalimumab.

Embarazo

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

Se realizó un estudio de toxicidad perinatal embrio fetal en monos cynomolgus con dosis de hasta 100 mg/kg (373 veces el ABC humana cuando se usa 40 mg SC) que reveló no evidencia de daño al feto debido a adalimumab. En una cohorte prospectiva de registro en embarazadas, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoidea (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre (grupo expuesto a adalimumab), y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los riesgos para el objetivo primario que era malformaciones fetales mayores (Odds Ratio ajustado 0,84, 95% IC 0,34, 2,05) así como tampoco hubo diferencias para los objetivos secundarios incluyendo defectos congénitos menores, aborto espontáneo, nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer, e infecciones oportunistas o serias. No hubo partos de fetos muertos ni malignidades reportadas. A pesar de que el registro tiene limitaciones metodológicas, los datos muestran que no hubo incremento de resultados adversos en el embarazo en mujeres con AR o EC tratadas con adalimumab en comparación con las no tratadas. Además, los datos de la vigilancia posterior a la comercialización no establecen la presencia de un riesgo asociado a las drogas. 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 toxicidad postnatal de adalimumab.

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

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

Trabajo de Parto y Parto: No se conocen los efectos de adalimumab sobre el trabajo de parto o el parto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Empleo en Pediatría:

Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 2 años. La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos fue generalmente similar a la observada en adultos, con ciertas excepciones (ver REACCIONES ADVERSAS).

Empleo en Geriatría:

De la cantidad total de sujetos estudiados en los estudios clínicos llevados a cabo con adalimumab, el 9,5% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente el 2,0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales respecto de la eficacia entre estos pacientes y los pacientes jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en esta población. Debido a la mayor incidencia de infecciones en la población geriátrica en general, se recomienda precaución cuando se trate a los ancianos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios respecto de los efectos sobre la habilidad de conducir y manejar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos estudios clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoidea reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis en placas, hidrosadenitis supurativa y uveítis.

Los datos están basados en estudios pivotaes controlados que incluyeron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los estudios pivotaes fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,3 % para el grupo control.

Es de esperar que aproximadamente el 13% de los pacientes manifestará reacciones en el sitio de la inyección, basado en uno de los eventos adversos más comunes con adalimumab en estudios clínicos controlados.

Los eventos adversos, tanto clínicos como de la experiencia post-comercialización, por lo menos posiblemente relacionados con el adalimumab, se detallan por sistema de clasificación de órganos y frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; y raros $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ en la tabla que figura a continuación. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las distintas indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS, aparece un asterisco (*) en la columna *Sistema de clasificación de órganos*.

Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones bucales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna.
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino de la piel) ¹⁾
	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Raras	Anafilaxia ¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
	Frecuentes	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del Sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión del nervio radicular
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia,
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ¹⁾ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, efusión pleural ¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ , hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Falla hepática ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmo plantar) ¹⁾ , urticaria, aumento de hematomas (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito.
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ , reacción liquenoide en la piel ¹⁾

	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos de la creatina fosfoquinasa plasmática)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, piroxia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Pruebas de laboratorio*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales.	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS

** incluyendo los estudios de extensión abierta

¹⁾ incluyendo datos de notificaciones espontáneas

Enfermedad intestinal de Behcet

El perfil de seguridad en el estudio japonés de enfermedad intestinal de Behcet fue similar al perfil de seguridad establecido a lo largo de las indicaciones de adalimumab.

Hidrosadenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis no infecciosa

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis no infecciosa tratados con adalimumab en semana por medio fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

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

Infecciones

En los estudios controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y agente control. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones

del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

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

En estudios controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Neumocistis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos, que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica, psoriasis en placas, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), en una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control).

La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

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

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

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

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

Efectos hepatobiliares

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

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

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

En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento doble ajustada según el peso corporal, seguida de una dosis de inducción ajustada por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT \geq 3 sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes desde el inicio.

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

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

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

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

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se observó una mayor incidencia de eventos adversos graves como neoplasias malignas e infecciones graves relacionadas con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Inmunogenicidad

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

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de entre 4 y 17 años, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 15,8 % (27/171) de los pacientes tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 25,6% (22/86), comparado con 5,9% (5/85) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato. En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o superior y un peso <15 kg, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 7% (1/15) de los pacientes, y era el único paciente que estaba recibiendo un tratamiento concomitante con metotrexato.

En pacientes con artritis asociada a entesitis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 10,9% (5/46) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no recibieron metotrexato de forma concomitante, la incidencia fue de 13,6% (3/22), comparado con el 8,3% (2/24) cuando adalimumab se utilizó como tratamiento adicional al metotrexato.

Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en estudios de artritis reumatoidea en fase I, II y III durante un período de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 5,5% (58/1053) de los pacientes tratados con adalimumab comparado con 0,5% (2/370) en pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4%, comparado con el 0,6% cuando se administraba adalimumab como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.

En pacientes con psoriasis pediátrica la presencia de anticuerpos anti-adalimumab fue detectada en 5/38 sujetos (13%) tratados con 0,8mg/kg de adalimumab en monoterapia.

En pacientes adultos con psoriasis la presencia de anticuerpos anti-adalimumab fue detectada en 77/920 sujetos (8,4%) tratados con 0,8 mg/kg con adalimumab en monoterapia.

En pacientes adultos con psoriasis en placas en monoterapia con adalimumab a largo plazo que participaron en un estudio de retiro y reanudación del tratamiento, la tasa de anticuerpos a adalimumab después de la reanudación del tratamiento (11 de los 482 sujetos, 2,3%) fue similar a la tasa observada antes del retiro (11 de los 590 sujetos, 1,9%).

En pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica activa de moderada a grave, la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab fue de 3,3% en pacientes que recibieron adalimumab.

En pacientes adultos con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7/269 sujetos (2,6%).

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 4,8% (12/249) de los pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes con enfermedad de Behcet intestinal, los anticuerpos fueron identificados en 1/20 (5,0%) pacientes.

Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de anticuerpos con la de otros medicamentos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

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

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

CONSERVACION

Conservar la lapicera prellenada a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

Cada lapicera prellenada se puede almacenar sin refrigerar, a temperatura de hasta 30°C durante un solo período de hasta 30 días, pero sin superar la fecha de vencimiento del producto. La lapicera prellenada se debe proteger de la luz y descartar si después de 30 días no se utiliza.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

PRESENTACIÓN

Abrilada, solución para inyección 40 mg/ 0,8 ml se presenta en:

- Envase que contiene 2 lapiceras prellenadas y 2 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.

Ensamblado y acondicionado de lapiceras prellenadas: SHL Pharma LLC, 588 Jim Moran Boulevard, Deerfield Beach, Florida 33442, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Maria Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 19/Jul/2019

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902