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

Venta bajo receta profesional Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Abrilada 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

Abrilada 40 mg solución inyectable en lapicera precargada

Cada lapicera precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante producido en células de ovario de hámster chino. Abrilada es un medicamento biológico similar.

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 csp 0,8 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Artritis reumatoide

Abrilada en combinación con metotrexato está indicado para:

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

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

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Abrilada en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Abrilada se puede administrar en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia ver sección Propiedades Farmacodinámicas). No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Abrilada está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Abrilada está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (RM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Artritis psoriásica

Abrilada está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad (ver sección Propiedades Farmacodinámicas) y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Abrilada está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Psoriasis pediátrica en placas

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

Hidradenitis supurativa

Abrilada está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS) activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa (ver secciones Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas).

Enfermedad de Crohn

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

Abrilada está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

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

Colitis ulcerosa pediátrica

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

Uveítis

Abrilada está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

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 presentado una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

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

Propiedades farmacodinámicas

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

El adalimumab se evaluó en más de 3.000 pacientes en todos los ensayos clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab se evaluaron en cinco estudios aleatorios, doble ciego y bien controlados. Algunos pacientes fueron tratados por hasta 120 meses de duración.

En el ensayo de artritis reumatoide I se evaluaron 271 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave con edades ≥18 años, que no habían respondido al tratamiento con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y mostraban una respuesta no suficientemente eficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg (10 mg si no toleraban el metotrexato) semanales y cuyas dosis de metotrexato se mantuvieron fijas de 10 a 25 mg semanales. Se administraron dosis de 20, 40 o 80 mg de adalimumab o de placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo de artritis reumatoide II se evaluaron 544 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave con edades ≥18 años, que no habían respondido al tratamiento con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. Se administraron dosis de 20 o de 40 mg de adalimumab mediante inyección subcutánea en semanas alternas con placebo en las semanas intermedias, o cada semana durante un periodo de 26 semanas; el placebo se

administró cada semana durante el mismo periodo. No se permitió el tratamiento con ningún otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

En el ensayo de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave con edades ≥18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg, o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este ensayo. Al primero se le administraron inyecciones de placebo semanales durante 52 semanas. Al segundo se le administraron 20 mg de adalimumab semanales durante 52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Una vez completadas las primeras 52 semanas, 457 pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de adalimumab/MTX en semanas alternas durante un máximo de 10 años.

En el ensayo de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave con edades ≥18 años. Los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o bien seguir con su tratamiento reumatológico anterior siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de adalimumab o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo de artritis reumatoide V se evaluaron 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana de moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). Este ensayo evaluó la eficacia de adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada con metotrexato, adalimumab 40 mg administrado en semanas alternas en monoterapia y metotrexato en monoterapia en la reducción de los signos, síntomas y velocidad de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas. Tras completar las primeras 104 semanas, se incluyeron 497 pacientes en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas hasta un periodo de 10 años.

La variable principal de los ensayos de artritis reumatoide I, II y III, y la variable secundaria del ensayo de artritis reumatoide IV era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la Semana 24 o en la 26. La variable principal del ensayo de artritis reumatoide V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la Semana 52. Los ensayos de artritis reumatoide III y V tenían otro objetivo primario adicional a las 52 semanas, el retraso en la progresión de la enfermedad (detectado por medio de rayos-X). El ensayo de artritis reumatoide III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida.

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

Respuesta	**Ensayo de artritis reumatoide I[a]****		**Ensayo de artritis reumatoide II[a]****		**Ensayo de artritis reumatoide III[a]****	
	Placebo/ MTX[c]	**Adalimumab [b]/MTX[c]**	**Placebo n = 110**	**Adalimumab[b] n = 113**	**Placebo /MTX[c]**	**Adalimumab [b]/MTX[c]**

	n = 60	**n = 63**			**n = 200**	**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] Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, Ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas, y Ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas

[b] 40 mg adalimumab administrados en semanas alternas

[c] MTX = metotrexato

** p <0,01, adalimumab versus placebo

En los ensayos de artritis reumatoide I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, valoración por parte del médico y del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, resultados del índice de discapacidad (HAQ) y valores PCR (mg/dL) mejoraron a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el ensayo de artritis reumatoide III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas.

En la fase de extensión abierta del ensayo III de AR, la mayoría de los pacientes con respuesta ACR mantuvieron esta respuesta hasta por 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir adalimumab 40 mg en semanas alternas, 114 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 5 años. De estos, 86 pacientes (75,4 %) tenían respuesta ACR 20; 72 pacientes (63,2 %) tenían respuesta ACR 50; y 41 pacientes (36 %) tenían respuesta ACR 70. De los 207 pacientes, 81 continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0 %) tenían respuesta ACR 20; 56 pacientes (69,1 %) tenían respuesta ACR 50; y 43 pacientes (53,1 %) tenían respuesta ACR 70.

En el ensayo de artritis reumatoide IV, la respuesta ACR 20 en pacientes tratados con adalimumab y cuidados estándar fue mejor de forma estadísticamente significativa que en pacientes tratados con placebo y cuidados estándar (p<0,001).

En los ensayos de artritis reumatoide I-IV, los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron respuestas ACR 20 y 50 estadísticamente significativas en comparación con placebo tan solo una a dos semanas después de iniciar el tratamiento.

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con adalimumab en la Semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la Semana 104 (ver Tabla 2).

Tabla 2. Respuestas ACR en el ensayo de artritis reumatoide 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						

Respuesta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valor p [a]	Valor p[b]	Valor p[c]
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 se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

[b] el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

[c] el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En la extensión abierta del ensayo de artritis reumatoide V, se mantuvieron las respuestas ACR tras un seguimiento de hasta un periodo de 10 años. De los 542 pacientes que fueron aleatorizados a recibir adalimumab 40 mg en semanas alternas, 170 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas hasta completar 10 años de tratamiento. Entre esos, 154 pacientes (90,6 %) obtuvieron respuestas ACR 20; 127 pacientes (74,7 %) obtuvieron respuestas ACR 50 y 102 pacientes (60,0 %) obtuvieron respuestas ACR 70.

En la Semana 52, el 42,9 % de los pacientes en tratamiento combinado adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 (PCR) <2,6) comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato (p <0,001) y a la monoterapia con adalimumab (p <0,001) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados recientemente con artritis reumatoide moderada a grave. La respuesta a las dos monoterapias fue similar (p = 0,447). De los 342 sujetos inicialmente aleatorizados a recibir adalimumab en monoterapia o la combinación adalimumab/metotrexato que se incluyeron en la extensión abierta del estudio, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre esos, se notificó que 109 sujetos (63,7 %) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el ensayo de artritis reumatoide III, en el que los pacientes tratados con adalimumab habían tenido artritis reumatoide durante una media de 11 años, se valoró radiográficamente el daño estructural en las articulaciones y se expresó como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ITSm) y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes tratados con adalimumab/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver Tabla 3).

En la extensión abierta del estudio de artritis reumatoide III, la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 8 y 10 años en un subgrupo de pacientes. A los 8 años, se evaluaron radiográficamente 81 de los 207 pacientes tratados con adalimumab 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 48 no mostraron progresión del daño

estructural definido como un cambio desde el inicio del estudio en el ITSm de 0,5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes originalmente tratados con adalimumab 40 mg en semanas alternas se evaluaron radiográficamente. De estos, 40 pacientes analizados no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el inicio del estudio en el ITSm de 0,5 o menos.

Tabla 3. Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el ensayo de artritis reumatoide III

	Placebo/ MTX[a]	**Adalimumab/MTX 40 mg en semanas alternas**	**Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (IC del 95 %[b])**	**Valor p**
Índice Total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001[c]
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Índice JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotrexato
[b] IC del 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y adalimumab.
[c] Basado en análisis de rango
[d] Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver Tabla 4).

Tabla 4. Principales cambios radiográficos en la Semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide V

	MTX n = 257 (IC del 95 %)	**Adalimumab n = 274 (IC del 95 %)**	**Adalimumab/ MTX n = 268 (IC del 95 %)**	**Valor p[a]**	**Valor p[b]**	**Valor p[c]**
Índice 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
Índice 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
Índice 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 se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[b] el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado con adalimumab/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
[c] el valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con adalimumab y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En las siguientes 52 semanas y en las 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio desde los valores iniciales del Índice Total de Sharp ≤0,5) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab/metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) en comparación con metotrexato en monoterapia (37,4 % y 33,5 % respectivamente, p<0,001) y con adalimumab en monoterapia (50,7 %, p<0,002 y 44,5 %, p<0,001, respectivamente).

En la extensión abierta del ensayo de artritis reumatoide V, el cambio medio desde los valores iniciales del Índice Total de Sharp modificado a los 10 años, fue de 10,8, 9,2 y 3,9 en los pacientes inicialmente aleatorizados a recibir metotrexato en monoterapia, adalimumab en monoterapia y la combinación adalimumab/metotrexato respectivamente. La proporción correspondiente de pacientes sin progresión radiográfica fue de 31,3 %, 23,7 % y 36,7 %, respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales preespecificado a la Semana 52 en el ensayo de artritis reumatoide III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de adalimumab mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde los valores iniciales hasta el mes 6 comparado con placebo, y en el ensayo de artritis reumatoide III se observó lo mismo a la Semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de adalimumab en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico PCS (Physical Component Summary) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos de artritis reumatoide I, III, IV).

En el ensayo de artritis reumatoide III, la mayoría de los pacientes que consiguieron mejora en la función física y continuaron el tratamiento, mantuvieron la mejora durante las 520 semanas (120 meses) de tratamiento abierto. La mejora en la calidad de vida se midió hasta la Semana 156 (36 meses), manteniéndose a lo largo de este periodo de tiempo.

En el ensayo de artritis reumatoide V, la mejoría en el índice de discapacidad del Cuestionario HAQ y del componente físico del SF 36 mostró una mejora superior ($p<0,001$) para la combinación adalimumab/metotrexato frente a la monoterapia con metotrexato y a la monoterapia con adalimumab en la Semana 52, que se mantuvo en la Semana 104. Entre los 250 sujetos que completaron la extensión abierta del estudio, las mejorías en la función física se mantuvieron durante los 10 años de tratamiento.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (el puntaje basal medio de actividad de la enfermedad [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional. 79 pacientes (20,1 %) fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9,4 %) con glucocorticoides. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los pacientes (n = 215; 54,7 %) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis, o Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante) a las Semanas 12, 16 o 20 recibieron

prematuramente terapia de rescate con adalimumab 40 mg subcutáneo administrado en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como no respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo de espondilitis anquilosante más amplio (I), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 5).

Tabla 5. Respuesta de eficacia en el ensayo I de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo – 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 significativa a 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 Bath para la actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante.

Los pacientes tratados con adalimumab tienen una mejoría significativamente mayor en la Semana 12, la cual se mantiene 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 un ensayo de espondilitis anquilosante más pequeño, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (II) de 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EspA ax-nr). El ensayo EspA ax-nr I evaluó pacientes con EspA ax-nr activa. El ensayo EspA ax-nr II era un estudio de retirada de tratamiento en pacientes con EspA ax-nr activa que alcanzaron la remisión durante la fase abierta del tratamiento con adalimumab.

Ensayo EspA ax-nr I

En el ensayo EspA ax-nr I, se evaluó el tratamiento con adalimumab 40 mg en semanas alternas en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración en 185 pacientes con EspA ax-nr activa (el puntaje basal medio de actividad de la enfermedad [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,4 en pacientes tratados con adalimumab y 6,5 en aquellos en placebo) que presentaron respuesta insuficiente o intolerancia a ≥1 AINE, o contraindicación para AINE.

Al inicio del ensayo, treinta y tres (18 %) pacientes fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 146 (79 %) de los pacientes con AINE. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo de extensión abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante un periodo adicional hasta las 144 semanas. Los resultados de la Semana 12 mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo (Tabla 6).

Tabla 6. Respuesta de eficacia en el ensayo EspA ax-nr I controlado con placebo

Doble ciego **Respuesta 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] IRM articulaciones sacroilíacas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN espinal[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis
[b] Índice de Bath para la actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante.
[c] Puntuación de la actividad de la enfermedad de Espondilitis Anquilosante
[d] Cambio medio a partir del valor basal
[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 Canadá de Investigación de Espondiloartritis
[i] n = 84 placebo y adalimumab
[j] n = 82 placebo y n = 85 adalimumab

***, **, * Estadísticamente significativa a p <0,001, <0,01, y <0,05, respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

Durante la fase de extensión abierta, las mejoras de los signos y síntomas del tratamiento con adalimumab se mantuvieron hasta la Semana 156.

Inhibición de la inflamación

En los pacientes tratados con adalimumab se mantuvo una mejoría significativa de los signos de inflamación en las Articulaciones Sacroilíacas y Espinal, medido por PCR hs y RMN, hasta las Semanas 156 y 104 respectivamente.

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluaron usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró, de forma estadísticamente significativa, superioridad en la mejoría en el índice total del HAQ-S y en el índice del componente físico (PCS) del SF-36 desde el nivel basal hasta la Semana 12 comparado con placebo. Se mantuvieron las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y la función física durante la fase de extensión abierta hasta la Semana 156.

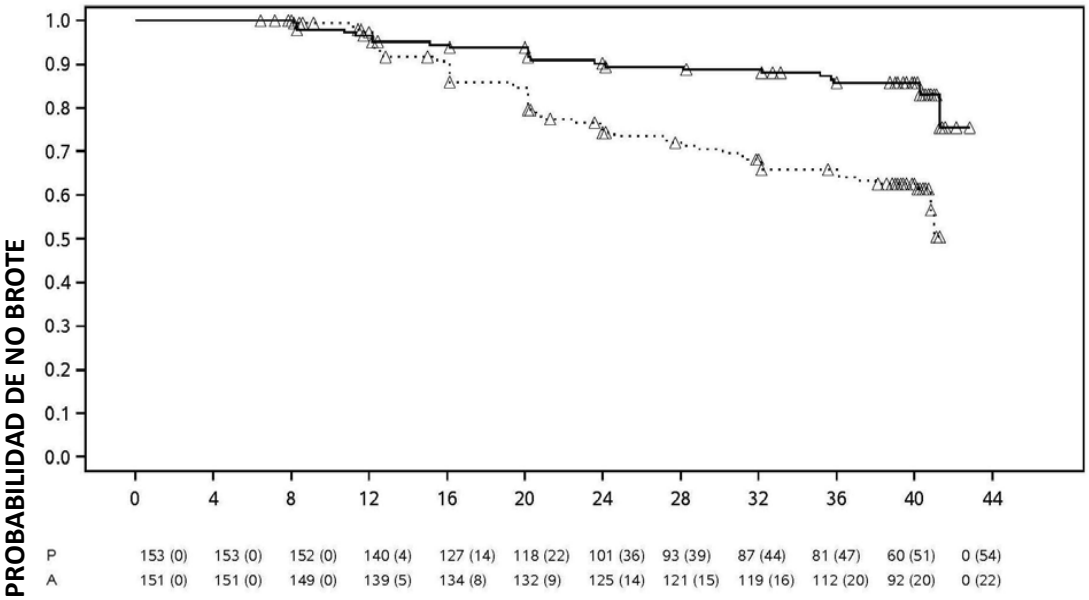
Ensayo EspA ax-nr II

673 pacientes con EspA ax-nr activa (el puntaje basal medio de actividad de la enfermedad [BASDAI] fue de 7,0) que tuvieron respuesta inadecuada a ≥2 AINE, o intolerancia o contraindicación a AINE participaron en la fase abierta del estudio EspA ax-nr II durante el cual recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 28 semanas.

Estos pacientes también presentaban evidencia objetiva de inflamación en RMN en las articulaciones sacroilíacas o vertebral o PCR-us elevado. Los pacientes que alcanzaron remisión sostenida durante al menos 12 semanas (n = 305) (ASDAS <1,3 en las semanas 16, 20, 24, y 28) durante la fase abierta fueron posteriormente aleatorizados para continuar recibiendo tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas (n = 152) o placebo (n = 153) durante 40 semanas adicionales en la fase de doble ciego controlada con placebo (duración total del estudio de 68 semanas). A los pacientes que recayeron durante la fase de doble ciego se les administró tratamiento de rescate con adalimumab 40 mg cada dos semanas durante al menos 12 semanas.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes sin recaída antes de la Semana 68 del estudio. Se definió recaída como ASDAS ≥2,1 en dos de las visitas consecutivas con cuatro semanas de diferencia. Durante la fase de doble ciego, una mayor proporción de pacientes tratados con adalimumab no tuvo brote de enfermedad, comparado con los tratados con placebo (70,4 % vs 47,1 %, p<0,001) (Figura 1).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta el brote en el ensayo EspA ax-nr II



TIEMPO (SEMANAS)

TRATAMIENTO _ _ Placebo _____Adalimumab Δ Censurado
Nota: P= Placebo (número en riesgo (con brote)); A= adalimumab (número en riesgo(con brote))

Entre los 68 pacientes que recayeron en el grupo de retirada del tratamiento, 65 completaron 12 semanas de tratamiento de rescate con adalimumab, de los cuales 37 (56,9 %) volvieron a entrar en remisión (ASDAS <1,3) después de 12 semanas de volver a empezar con el tratamiento en fase abierta.

Antes de la Semana 68, los pacientes que continuaron con el tratamiento con adalimumab mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la EspA ax-nr activa comparado con los pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante la fase de doble ciego del ensayo (Tabla 7).

Tabla 7. Respuesta de eficacia en la fase controlada con placebo del ensayo EspA ax-nr II

Doble ciego Respuesta 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 %***
Brote parcial[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] Sociedad internacional de Evaluación de las Espondiloartritis
[b] Base definida como punto de partida de la fase abierta cuando los pacientes presentan enfermedad activa.
[c] Puntuación de la actividad de la enfermedad de Espondilitis Anquilosante
[c] Brote parcial definida como ASDAS ≥1,3 pero <2,1 en 2 visitas consecutivas.
***, ** Estadísticamente significativa p <0,001 y <0,01, respectivamente, en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

Artritis psoriásica

Adalimumab, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo (ensayos de artritis psoriásica I y II). El ensayo de artritis psoriásica I de 24 semanas de duración, incluyó a 313 pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia con antiinflamatorios no esteroideos, y de éstos el 50 % estaban tomando metotrexato. El ensayo de artritis psoriásica II, de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Una vez finalizados ambos estudios, 383 pacientes se incluyeron en un ensayo de extensión abierto, en el que se administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

No existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de adalimumab en pacientes con artropatía psoriásica símil-espondilitis anquilosante, debido al bajo número de pacientes estudiados.

Tabla 8. Respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

	Ensayo de artritis psoriásica I		Ensayo de artritis psoriásica II	
Respuesta	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 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

* p<0,05 en todas las comparaciones entre adalimumab y placebo

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo de artritis psoriásica I eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato. Las respuestas ACR se mantuvieron en el ensayo de extensión abierto hasta la Semana 136.

En los ensayos en artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiográficos. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio del ensayo y en la Semana 24 durante el periodo doble ciego, en el que los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab o con placebo, y también en la Semana 48, durante la fase abierta del ensayo en la que todos los pacientes estaban en tratamiento con adalimumab. Se utilizó un Índice Total de Sharp modificado, que incluía las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no es idéntico al Índice Total de Sharp usado para la artritis reumatoide).

El tratamiento con adalimumab redujo la progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo. Esta reducción fue medida como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado respecto a la situación basal (media ± DS) 0,8 ± 2,5 en el grupo de placebo (en la Semana 24) frente a 0,0 ± 1,9, p<0,001, en el grupo de adalimumab (en la Semana 48).

De los pacientes en tratamiento con adalimumab que en la Semana 48 de tratamiento no mostraron progresión radiográfica respecto a la situación basal (n = 102), el 84 % tampoco

mostró progresión radiográfica tras 144 semanas de tratamiento. En la Semana 24 del ensayo, los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el rendimiento físico comparados con el grupo placebo. Esta mejora en el rendimiento físico se evaluó con los cuestionarios HAQ y SF 36 abreviado (Short Form Health Survey). La mejora en el rendimiento físico continuó durante la fase abierta de extensión del ensayo hasta la Semana 136.

Psoriasis

Se valoró la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas (superficie corporal afectada (ASC) ≥10 % y PASI (Psoriasis Area and Severity Index - índice de gravedad y área de psoriasis) ≥12 o ≥10) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos doble ciego aleatorizados. El 73 % de los pacientes incluidos en los ensayos de psoriasis I y II habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia. Se estudió también la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave con psoriasis de mano y/o pie concomitante que eran candidatos para tratamiento sistémico en un ensayo aleatorizado doble ciego (ensayo de psoriasis III).

En el ensayo clínico de psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1.212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la Semana 1 después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta ≥ PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta PASI ≥75 en la Semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, fueron realeatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician´s Global Assesment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %).

El ensayo clínico de psoriasis II (CHAMPION) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de metotrexato de 7,5 mg que se fue incrementando hasta la Semana 12, con un máximo de 25 mg, o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) durante 16 semanas. No se dispone de datos comparativos de adalimumab y metotrexato pasadas las 16 semanas de tratamiento. A los pacientes en tratamiento con metotrexato que consiguieron una respuesta superior o igual al PASI 50 a la Semana 8 y/o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI inicial era 19,7 y la puntuación PGA inicial comprendía desde “leve” (<1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de psoriasis en fase 2 y fase 3 fueron candidatos para ser incluidos en un estudio de extensión abierto, en el que recibieron adalimumab durante al menos 108 semanas adicionales.

En los ensayos de psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la Semana 16 (ver Tablas 9 y 10).

Tabla 9. Ensayo Ps I (REVEAL) – Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro

[b] p <0,001, adalimumab vs. Placebo

Tabla 10. Ensayo Ps II (CHAMPION) – Resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 108 n (%)**
≥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: Sin lesiones/mínimas lesiones	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 ensayo de psoriasis I, el 28 % de pacientes respondedores PASI 75 realeatorizados a placebo en la Semana 33 experimentaron una “pérdida de respuesta adecuada” (puntuación PASI después de la semana 33 o antes de la semana 52 resultante en <PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativa a la Semana 33), comparado con el 5 % que continuaron con adalimumab (p<0,001). De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la realeatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, 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 respondedores PASI 75 en las Semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el ensayo de psoriasis I, y continuaron con adalimumab en el estudio de extensión abierto. Las tasas de respuesta PASI 75 y PGA “sin lesiones” o “mínimas lesiones” en estos pacientes fue de 74,7 % y 59,0 %, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (un total de 160 semanas). En un análisis en el cual todos los pacientes que salieron del estudio por efectos adversos o falta de eficacia, o quienes aumentaron la dosis, fueron considerados no respondedores, los índices de respuesta PASI 75 y PGA “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (total de 160 semanas) fue de 69,6 % y 55,7 %, respectivamente.

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retirada y retratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con una mediana de tiempo hasta la recaída (descenso a PGA “moderado” o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó

un rebrote durante el periodo de retirada. Un total del 76,5 % (218/285) de los pacientes que entraron en el periodo de retratamiento tuvieron una respuesta PGA “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron o no durante la retirada (69,1 % [123/178] y 88,8 % [95/107] para los pacientes que recayeron y no recayeron durante la retirada, respectivamente). El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada.

El DLQI (Dermatology Life Quality Index – Índice de Calidad de Vida en Dermatología) demostró mejoras significativas en la Semana 16 respecto al nivel inicial comparado con placebo (ensayos I y II) y metotrexato (ensayo II). En el ensayo I las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

En una extensión abierta del ensayo, en aquellos pacientes que habían incrementado la dosis de 40 mg en semanas alternas a 40 mg semanales debido a una respuesta PASI inferior al 50 %, 92 de 349 pacientes (26,4 %) y 132 de 349 pacientes (37,8 %) consiguieron respuesta PASI 75 en las Semanas 12 y 24, respectivamente.

El ensayo de psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab *versus* placebo en 72 pacientes con psoriasis crónica en placas de moderada a grave y psoriasis en manos y/o pies. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron adalimumab obtuvieron una PGA “sin lesiones” a “mínimas lesiones” para manos y/o pies comparada con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % *versus* 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

En el ensayo de psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver Tabla 11). Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (ASC ≥10 % (60 % de los pacientes) y ASC < 10 % y ≥5 % (40 % de los pacientes)).

Tabla 11. Ensayo Ps IV – Resultados de eficacia a las Semanas 16, 26 y 52

Variable	**Semana 16 Controlado con placebo**		**Semana 26 Controlado con placebo**		**Semana 52 Abierto**
	Placebo N = 108	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109**	**Placebo N = 108**	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109**	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80**
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0

Variable	Semana 16 Controlado con placebo		Semana 26 Controlado con placebo		Semana 52 Abierto
	Placebo N = 108	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109**	**Placebo N = 108**	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 109**	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas N = 80**
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y ≥2 grados de mejora (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-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 mejoría estadísticamente significativa en la Semana 26 en comparación con placebo en el DLQI.

Hidradenitis supurativa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) de moderada a grave que eran intolerantes, tenían contraindicación o respuesta inadecuada al tratamiento con antibióticos sistémicos durante al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadío de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios.

En el estudio HS-I (PIONEER I) se evaluó a 307 pacientes en dos periodos de tratamiento. En el Periodo A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 160 mg, en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2, y 40 mg semanales comenzando en la Semana 4 hasta la Semana 11. No se permitió el uso concomitante de antibiótico durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el Periodo A fueron realeatorizados en el Periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, adalimumab 40 mg en semanas alternas, o placebo de la Semana 12 a la Semana 35). Los pacientes aleatorizados a placebo en el Periodo A fueron asignados para recibir adalimumab 40 mg semanal en el Periodo B.

En el estudio HS-II (PIONEER II) se evaluó a 326 pacientes en dos periodos de tratamiento. En el Periodo A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 160 mg, en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg semanales comenzando en la Semana 4 hasta la Semana 11 Un 19,3 % de los pacientes tenían tratamiento inicial continuado con antibióticos orales durante el estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que habían recibido adalimumab en el Periodo A fueron realeatorizados en el Periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg semanal, adalimumab 40 mg en semanas alternas, o placebo de la Semana 12 a la Semana 35). Los pacientes aleatorizados al grupo placebo en el Periodo A fueron asignados para recibir placebo en el Periodo B.

Los pacientes que participaron en los estudios HS-I y HS-II se incluyeron en un estudio de extensión abierto en el que se administraba adalimumab 40 mg semanal. La exposición media en toda la población tratada con adalimumab fue de 762 días. Durante los tres estudios los pacientes utilizaron líquido antiséptico tópico a diario.

Respuesta clínica

Se evaluó la reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de abscesos y fístulas drenantes utilizando la Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR ; reducción del recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios de al menos un 50 %, sin incremento en el recuento de abscesos ni incremento en el recuento de fístulas drenantes con respecto al inicio). La reducción del dolor cutáneo asociado a la HS se evaluó utilizando una Escala de Evaluación Numérica en los pacientes que entraron al estudio con una puntuación basal al inicio de 3 o más en una escala de 11 puntos.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab *versus* placebo alcanzó el 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 asociado a HS (ver Tabla 12), en la Semana 12. El riesgo de brote de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

Tabla 12. Resultados de eficacia a la Semana 12, estudios HS-I y II

	Estudio HS-I		**Estudio HS-II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg semanal**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg semanal**
Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
≥30 % Reducción en el 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] De todos los pacientes aleatorizados.

[b] De todos los pacientes con una evaluación inicial de dolor cutáneo asociado a HS ≥3, según una Escala de Evaluación Numérica de 0–10; 0 = sin dolor cutáneo, 10 = tanto dolor cutáneo como puedas imaginar.

El tratamiento con adalimumab 40 mg semanal redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de abscesos y fístulas drenantes. En las 12 primeras semanas de tratamiento en los estudios HS-I y HS-II, de manera aproximada, dos veces la proporción de pacientes en el grupo de placebo comparado con aquellos en el grupo de adalimumab experimentaron un empeoramiento de abscesos (23,0 % vs. 11,4 %, respectivamente) y fístulas drenantes (30,0 % vs 13,9 %, respectivamente).

En la Semana 12 se demostraron mejorías superiores desde el inicio comparado con placebo en la calidad de vida relacionada con la salud específica para 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 farmacológico medida por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento – medicación (TSQM, estudios HS-I y HS-II), y la salud física medida por la puntuación del componente físico de la SF-36 (estudio HS-I).

En la Semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal, la tasa HiSCR en la Semana 36 fue superior entre aquellos pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se retiró el tratamiento (ver Tabla 13).

Tabla 13. Proporción de pacientes[a] que alcanzaron una respuesta HiSCR[b] en las Semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde adalimumab semanal en la Semana 12

	Placebo (retirada de tratamiento) N = 73	**Adalimumab 40 mg semanas alternas N = 70**	**Adalimumab 40 mg semanales 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 semanal después de 12 semanas de tratamiento.

[b] Pacientes que cumplieron el criterio especificado en protocolo para pérdida de respuesta o no mejoría y que requirieron abandonar los estudios y ser contabilizados como no-respondedores.

En aquellos pacientes que tuvieron al menos una respuesta parcial en la Semana 12, y que recibieron tratamiento semanal continuo con adalimumab, el índice HiSCR en la Semana 48 fue del 68,3 % y del 65,1 % en la Semana 96. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad durante el tratamiento a largo plazo con adalimumab 40 mg semanal durante 96 semanas.

En aquellos pacientes en los que el tratamiento con adalimumab fue retirado en la Semana 12 en los estudios HS-I y HS-II, el índice HiSCR alcanzó niveles similares a los observados antes de la retirada 12 semanas después de la reintroducción de adalimumab 40 mg semanal (56,0 %).

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de adalimumab en más de 1.500 pacientes con enfermedad de Crohn activa moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥220 y ≤450) en ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo. Se permitieron tratamientos concomitantes con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI <150) en dos ensayos, ensayo de enfermedad de Crohn I (CLASSIC I) y ensayo de enfermedad de Crohn II (GAIN). En el ensayo de enfermedad de Crohn I, 299 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF, fueron aleatorizados a uno de los siguientes 4 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, o bien 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2. En el ensayo de enfermedad de Crohn II, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de adalimumab en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2 o bien placebo en las Semanas 0 y 2. Los pacientes no respondedores primarios fueron excluidos de los ensayos y por tanto no fueron evaluados.

En el ensayo de enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto

80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2. En la Semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del ensayo de 56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CDAI ≥70) en la Semana 4 fueron estratificados y analizados por separado de aquellos que no habían respondido en la Semana 4. La reducción de la dosis de corticoesteroides se permitió después de la Semana 8.

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14. Inducción de remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

	Ensayo de enfermedad de Crohn I: pacientes sin tratamiento previo con infliximab			**Ensayo de enfermedad de Crohn II: pacientes con tratamiento previo 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 se refieren a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

* p <0,001

** p <0,01

Se observaron incidencias similares de remisión para los regímenes de inducción 160/80 mg y 80/40 mg en la Semana 8, siendo los efectos adversos más frecuentes en el grupo 160/80 mg.

En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la Semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la Semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la Tabla 15. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

Las hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la enfermedad se redujeron de forma estadísticamente significativa con adalimumab comparado con placebo en la Semana 56.

Tabla 15. Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

	Placebo	**40 mg Adalimumab en semanas alternas**	**40 mg Adalimumab semanales**
Semana 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**

	Placebo	**40 mg Adalimumab en semanas alternas**	**40 mg Adalimumab semanales**
Remisión clínica	17 %	40 %*	47 %*
Respuesta clínica (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientes con 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 con remisión libre de esteroides durante ≥90 días[a]	5% (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p <0,001 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

** p <0,02 comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

[a] En aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo.

Entre los pacientes que no respondieron en la Semana 4, el 43 % de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con adalimumab respondió hasta la Semana 12, comparado con el 30 % de los pacientes con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no habían respondido en la Semana 4 se benefician del tratamiento continuado de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado pasada la Semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección Posología y modo de Administración).

Se realizó un seguimiento durante al menos 3 años en tratamiento abierto con adalimumab en 117/276 pacientes del ensayo I de enfermedad de Crohn y 272/777 pacientes de los ensayos II y III de enfermedad de Crohn. De estos, 88 y 189 pacientes, respectivamente continuaron en remisión clínica. Se mantuvo la respuesta clínica (CR-100) en 102 y 233 pacientes, respectivamente.

Calidad de vida

En los ensayos de enfermedad de Crohn I y II, se consiguió una mejora estadísticamente significativa de la puntuación total en el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) específico de la patología, realizado en la Semana 4 en pacientes aleatorizados al tratamiento con adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg comparado con placebo. Estos resultados se pudieron reproducir en las Semanas 26 y 56 en los grupos de tratamiento con adalimumab comparado con placebo durante el ensayo de enfermedad de Crohn III.

Colitis ulcerosa

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

En el estudio UC-I, se aleatorizó a 390 pacientes sin tratamiento previo con el antagonista de TNF que recibieron placebo en las Semanas 0 y 2; 160 mg de adalimumab en la Semana 0

seguidos de 80 mg en la Semana 2; o bien 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguidos de 40 mg en la Semana 2. Después de la Semana 2, los pacientes en ambos grupos de adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas. Se evaluó la remisión clínica (definida como puntuación Mayo ≤2 con ninguna subpuntuación >1) en la Semana 8.

En el estudio UC-II, se administró a 248 pacientes 160 mg de adalimumab en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y después 40 mg cada dos semanas; y se administró placebo a 246. Se evaluaron los resultados clínicos de 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 alcanzaron remisión clínica en la Semana 8 en mayores porcentajes de forma estadísticamente significativa frente a placebo en el estudio UC-I (18 % vs. 9 % respectivamente, p = 0,031) y en el estudio UC-II (17 % vs. 9 % respectivamente, p = 0,019). En el estudio UC-II, entre aquellos tratados con adalimumab que estaban en remisión en la Semana 8, 21/41 (51 %) estaban en remisión en la Semana 52.

Los resultados del estudio poblacional UC-II se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Respuesta, remisión y curación de la mucosa en el ensayo UC-II (porcentaje de pacientes)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg en semanas alternas**
Semana 52	**N = 246**	**N = 248**
Respuesta Clínica	18 %	30 %*
Remisión Clínica	9 %	17 %*
Curación de la Mucosa	15 %	25 %*
Remisión libre de esteroides ≥90 días[a]	6 %	13 %*
Semanas 8 y 52	**(N = 140)**	**(N = 150)**
Respuesta Mantenida	12 %	24 %**
Remisión Mantenida	4 %	8 %*
Curación Mantenida de la Mucosa	11 %	19 %*

La Remisión Clínica es una puntuación Mayo ≤2 con ninguna subpuntuación >1;
La Respuesta Clínica se reduce en una puntuación Mayo respecto al inicio ≥3 puntos y ≥30 % , más una reducción de la subpuntuación del sangrado rectal (RBS) ≥1 o una RBS absoluta de 0 o 1.

* p<0,05 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

** p<0,001 se refiere a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

[a] En aquellos que recibían corticoesteroides en estado basal.

De aquellos pacientes que respondieron en la Semana 8, el 47 % estaban en respuesta, el 29 % estaban en remisión, el 41 % presentaban curación de la mucosa y el 20 % estuvieron en remisión libre de esteroides por ≥90 días en la Semana 52.

Aproximadamente en el 40 % de los pacientes del estudio UC-II habían fracasado tratamientos previos anti-TNF con infliximab. La eficacia de adalimumab se redujo en estos pacientes en comparación con los pacientes naïve (sin tratamiento previo) para anti-TNF. Entre los pacientes en los que habían fracasado tratamientos previos anti-TNF en la Semana 52 estaban en remisión un 3 % con placebo y un 10 % con adalimumab.

Los pacientes de los estudios UCI y UC-II tenían la opción de formar parte en una extensión del estudio abierto a largo plazo (UC-III). Después de 3 años de tratamiento con adalimumab, el 75 % (301/402) continuaban estando en remisión clínica por puntuación Mayo parcial.

Tasas de hospitalización

Durante las 52 semanas de los estudios UC-I y UC-II, se observaron tasas menores de hospitalizaciones por cualquier causa y de hospitalizaciones relacionadas con la UC en pacientes del brazo de tratamiento con adalimumab comparado con los pacientes del brazo placebo. El número de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo de tratamiento con adalimumab fue de 0,18 por paciente-año versus 0,26 por paciente-año en el grupo placebo y las cifras correspondientes para las hospitalizaciones relacionadas con la UC fue de 0,12 por paciente año versus 0,22 por paciente-año.

Calidad de vida

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

Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia y posterior, y panuveítis, excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes con un inmunosupresor no biológico.

En el estudio UV I se evaluaron 217 pacientes con uveítis activa a pesar del tratamiento con corticoesteroides (prednisona oral a una dosis de entre 10 y 60 mg/día). Al comienzo del estudio todos los pacientes recibieron una dosis estandarizada de 60 mg/día de prednisona durante 2 semanas seguido de una pauta de reducción obligatoria, con una discontinuación completa de corticoesteroides en la Semana 15.

En el estudio UV II se evaluaron 226 pacientes con uveítis inactiva que requerían tratamiento crónico basal con corticoesteroides (de 10 a 35 mg/día de prednisona oral) para controlar su enfermedad. Posteriormente, los pacientes se sometieron a una pauta de reducción obligatoria con una discontinuación completa de corticoesteroides en la Semana 19.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue “tiempo hasta fallo del tratamiento”. Se definió el fallo a tratamiento mediante un resultado multicomponente basado en lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas y/o retinianas, grado de celularidad en la cámara anterior (CA), grado de turbidez vítrea (VH, por sus siglas en inglés) y mejor agudeza visual corregida (BCVA, por sus siglas en inglés).

Los pacientes que completaron los estudios UV I y UV II fueron elegibles para inscribirse en un estudio de extensión no controlado a largo plazo con una duración planificada originalmente de 78 semanas. Se permitió a los pacientes continuar con la medicación del estudio después 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 fallo a tratamiento en pacientes tratados con adalimumab versus aquellos pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 17). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 2).

Tabla 17. Tiempo hasta fallo del tratamiento en los estudios UV I y UV II

Análisis Tratamiento	**N**	**Fallo N (%)**	**Mediana de tiempo hasta fallo (meses)**	**HR[a]**	**IC del 95 % para el HR[a]**	**Valor p[b]**
Tiempo hasta fallo del tratamiento hasta o después de la Semana 6 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 fallo del tratamiento hasta o después de la Semana 2 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

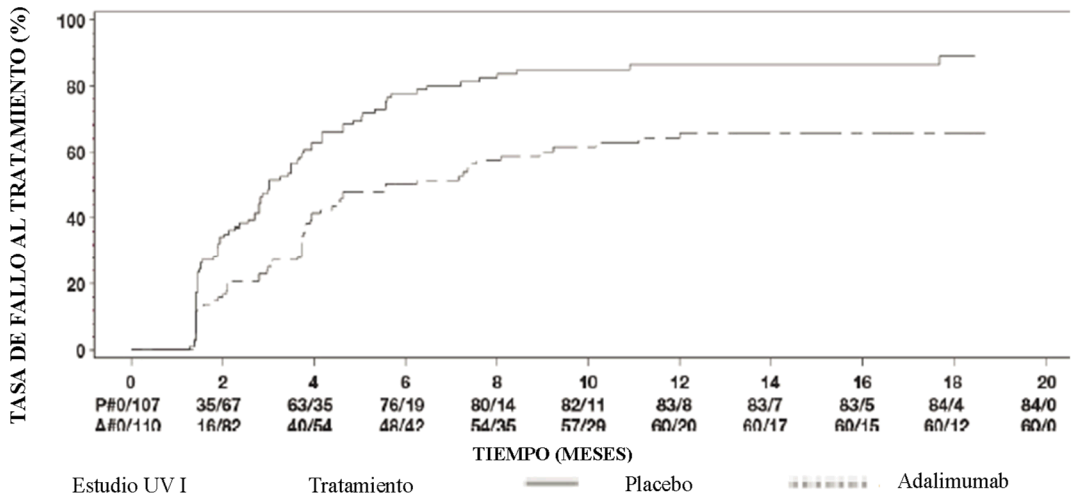
Nota: El fallo a tratamiento hasta o después de la Semana 6 (estudio UV I), o hasta o después de la Semana 2 (estudio UV II), se contabilizó como evento. Las retiradas por razones diferentes al fallo a tratamiento fueron monitorizadas hasta el momento de la retirada.

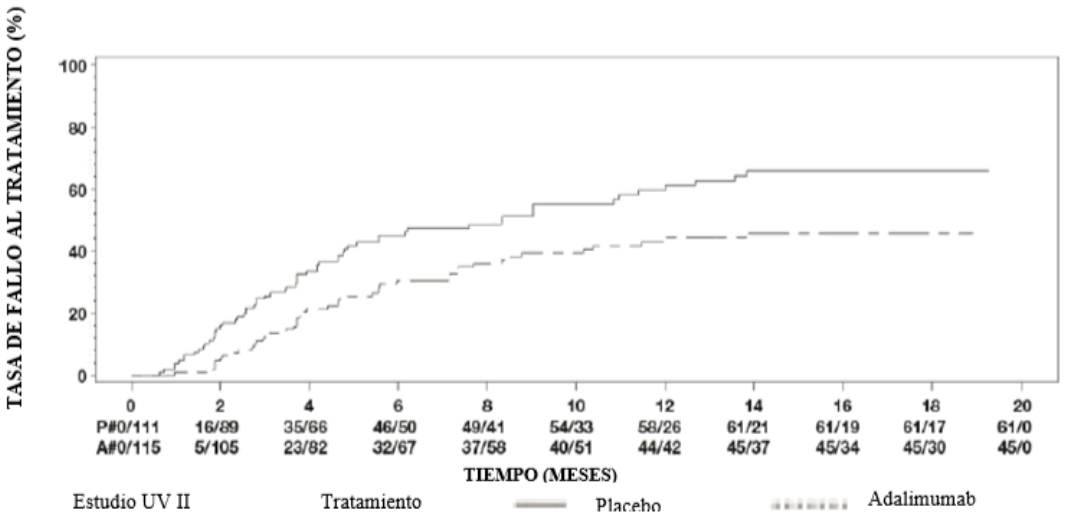
[a] HR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

[b] Valor p bilateral del test Log Rank.

[c] NE = no estimable. Menos de la mitad de que un sujeto en riesgo tuviera un evento.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo del tratamiento en o después de la semana 6 (estudio UV I) o de 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 para cada componente del fallo a tratamiento en favor de adalimumab versus placebo. En el estudio UV II, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas para la agudeza visual, pero los otros componentes fueron numéricamente favorables a adalimumab.

De los 424 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los estudios UV I y UV II, 60 de los sujetos se consideraron no elegibles (p.ej., por desviaciones o por complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a una 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. Basándose en el enfoque de los datos observados, 216 (80,3 %) fueron en inactividad (sin lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior ≤0,5+, grado VH ≤0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤7,5 mg al día, y 178 (66,2 %) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida (<5 letras de deterioro) en el 88,6 % de los ojos a la Semana 78. Los datos más allá de la Semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero la cantidad de sujetos reclutados disminuyó después de este tiempo. En general, entre los pacientes que discontinuaron el estudio, el 18 % fue debido a efectos adversos, y el 8 % fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

Calidad de vida

Se midieron los resultados notificados por los pacientes respecto a la funcionalidad relacionada con la visión en ambos ensayos clínicos usando el cuestionario NEI VFQ-25. Adalimumab fue numéricamente favorable para la mayoría de las subpuntuaciones con diferencias medias estadísticamente significativas para visión general, dolor ocular, visión cercana, salud mental y puntuación total en el estudio UV I, y para visión general y salud mental en el estudio UV II. En los efectos relacionados con la visión, no hubo resultados numéricamente favorables a adalimumab para visión de color en el estudio UV I y para visión de color, visión periférica y visión cercana en el estudio UV II.

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de adalimumab en dos ensayos (AIJp I y II) en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular activa o de curso poliarticular, que tenían una variedad de tipos de AIJ (más frecuentemente factor reumatoide negativo o poliartritis positiva y oligoartritis extendida).

AIJp I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o prednisona (≤0,2 mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, mediana y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 18.

Tabla 18. Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida en la fase inicial abierta

Grupo de edad	**Número inicial de pacientesn (%)**	**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 respuesta ACR-pediátrico 30 en la semana 16 fueron candidatos para ser aleatorizados en una fase doble ciego, y recibir durante 32 semanas adicionales o hasta la exacerbación de la enfermedad adalimumab 24 mg/m^2 hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas. Los criterios de exacerbación se definieron como un empeoramiento ≥30 % desde el nivel basal en ≥3 de 6 criterios ACR-pediátricos básicos, en ≥2 articulaciones activas, y una mejora de >30 % en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o en la exacerbación de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser incluidos en la fase de extensión abierta.

Tabla 19. Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo de AIJ

Estrato	**MTX**		**No-MTX**	
Fase				
Inicial abierta tras 16 semanas				
Respuesta ACR-pediátrico 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Resultados de eficacia				
32 semanas doble ciego	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Exacerbación de la enfermedad después de 32 semanas[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mediana de tiempo de exacerbación de la enfermedad	>32 semanas	20 semanas	>32 semanas	14 semanas

[a] Respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo

[b] p = 0,015

[c] p = 0,031

Entre aquellos pacientes respondedores a la semana 16 (n = 144), las respuestas ACR-pediátrico 30/50/70/90 se mantuvieron durante seis años en la fase de extensión abierta en pacientes que recibieron adalimumab a lo largo del ensayo. Un total de 19 sujetos, de los cuales 11 pertenecían inicialmente al grupo de edad de 4 a 12 y 8 al grupo de 13 a 17 años, fueron tratados durante 6 años o más.

La respuesta global fue generalmente mejor, y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y MTX en comparación con adalimumab en monoterapia. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de adalimumab en combinación con MTX y en monoterapia en pacientes para los que el uso de MTX no es apropiado (ver sección Posología y modo de Administración).

AIJp II

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de adalimumab en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o más y un peso <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m^2 de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única vía inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con MTX concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINE.

En las semanas 12 y 24, la respuesta PedACR 30 fue del 93,5 %y del 90,0 %, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR 50/70/90 en la semana 12 y en la semana 24 fue del 90,3 %/61,3 %/38,7 % y del 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (ACR-pediátrico 30) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), la respuesta ACR-pediátrico 30 se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis asociada a entesitis

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis asociada a entesitis moderada. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 24 mg/m^2 de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo en semanas alternas durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m^2 de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto a los valores iniciales de la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor y/o sensibilidad), que se alcanzó con una disminución porcentual media de -62,6 % (mediana del cambio porcentual de -88,9 %) en pacientes en el grupo de adalimumab comparado con el -11,6 % (mediana del cambio porcentual de -50 %) en pacientes en el grupo placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la semana 156 para 26 de los 31 pacientes (84 %) del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. A pesar de que no sea estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes mostraron mejoras clínicas en variables secundarias como el número de zonas de entesitis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la respuesta ACR-pediátrico 50 y la respuesta ACR-pediátrico 70.

Psoriasis pediátrica en placas

La eficacia de adalimumab fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de 114 pacientes pediátricos desde los 4 años de edad con psoriasis crónica en placas grave (definida por una valoración global del médico (PGA, por sus siglas en inglés) ≥4 o un ASC >20 % o ASC >10 % con lesiones muy gruesas o con una respuesta al índice de gravedad y área de la psoriasis [PASI, por sus siglas en inglés] ≥20 o ≥10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico, helioterapia o fototerapia.

Se administró a los pacientes adalimumab 0,8 mg/kg (hasta 40 mg) o 0,4 mg/kg (hasta 20 mg) en semanas alternas, o metotrexato (MTX) 0,1-0,4 mg/kg semanalmente (hasta 25 mg). En la semana 16, el número de pacientes aleatorizados al tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg con respuesta de eficacia positiva (por ejemplo, PASI 75) fue mayor que de los pacientes aleatorizados al tratamiento 0,4 mg/kg en semanas alternas o aquellos con MTX.

Tabla 20. Resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas

	MTX[a] N = 37	**Adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas N = 38**
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones[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

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para

evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Tras este periodo de tiempo se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9 % (15 de 19 pacientes) y PGA sin lesiones o mínimas lesiones de 52,6 % (10 de 19 pacientes).

Durante la fase abierta del estudio, la respuesta PASI 75 y la PGA sin lesiones o mínimas lesiones se mantuvieron durante al menos 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos relevantes de seguridad.

Hidradenitis supurativa en adolescentes

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia de adalimumab para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice en base a 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 del fármaco sean sustancialmente similares a los de adultos con los mismos niveles de exposición. La seguridad de la dosis recomendada de adalimumab en la población adolescente con HS está basada en el perfil de seguridad del conjunto de indicaciones de adalimumab en pacientes adultos y pediátricos a dosis similares o más frecuentes (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Enfermedad de Crohn pediátrica

Se valoró adalimumab mediante un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, 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 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 y 17 (inclusive) años, con enfermedad de Crohn de moderada a grave definida como una Puntuación en el índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI, por sus siglas en inglés) >30. Los sujetos tenían que haber fallado en el tratamiento convencional (incluyendo un corticoesteroide y/o un inmunomodulador) para EC. Además, previamente los sujetos podían haber perdido respuesta o sido intolerantes a infliximab.

Todos los sujetos recibieron un tratamiento de inducción abierto con dosis dependientes del peso corporal al inicio: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 para pacientes ≥40 kg, y 80 mg y 40 mg, respectivamente, para pacientes con peso <40 kg.

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a dosis bajas o a dosis estándar que se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	**Dosis bajas**	**Dosis estándar**
<40 kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
≥40 kg	20 mg en semanas alternas	40 mg en semanas alternas

Resultados de eficacia

La variable principal del estudio fue la remisión clínica en la semana 26, definida como una puntuación en el PCDAI ≤10.

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la Tabla 22. Las tasas de interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 23.

Tabla 22. Estudio de EC pediátrica – PCDAI remisión y respuesta clínica

	Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas N = 93	**Dosis bajas 20/10 mg en semanas alternas 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 p para la comparación dosis estándar *versus* dosis baja.

Tabla 23. Estudio de EC pediátrica –Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fístulas

	Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas	**Dosis bajas 20/10 mg en semanas alternas**	**Valor p[1]**
Interrupción de corticoesteroides	**N = 33**	**N = 38**	
Semana 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semana 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Interrupción de inmunomoduladores[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Semana 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisión de fístulas[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Semana 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semana 52	40,0 %	23,8 %	0,303

1 Valor p para la comparación dosis estándar versus dosis bajas.

2 El tratamiento con inmunosupresores solo se puede interrumpir en o después de la semana 26 a criterio del investigador si el sujeto cumple los criterios de respuesta clínica.

3 Definido como cierre de todas las fístulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas postbasales.

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

En ambos grupos de tratamiento se observaron también mejoras estadística y clínicamente significativas desde el inicio para parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

Cien pacientes (n = 100) del estudio de enfermedad de Crohn pediátrica continuaron en una extensión abierta del estudio a largo plazo. Tras 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74 % de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92 % de los pacientes (46/50) continuaron en respuesta clínica según PCDAI.

Colitis ulcerosa pediátrica

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de adalimumab en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 93 pacientes pediátricos de entre 5 y 17 años con colitis ulcerosa de moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12 con subpuntuación endoscópica de 2 a 3, confirmada por lectura endoscópica central) que presentaban respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos convencionales. Aproximadamente el 16 % de los pacientes había fracasado a un tratamiento anti-TNF anterior. Los pacientes que recibían corticoesteroides durante la selección pudieron reducir progresivamente su tratamiento con corticoesteroides después de la semana 4.

En el periodo de inducción del estudio, se aleatorizó a 77 pacientes en una proporción de 3:2 para que recibieran tratamiento doble ciego con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2; 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 inscritos en el periodo de inducción recibieron tratamiento abierto con adalimumab con una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y en la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2.

En la semana 8, se aleatorizó de forma igualitaria a 62 pacientes que mostraron respuesta clínica según la puntuación Mayo parcial (PMS, por sus siglas en inglés; definida como un descenso de la PMS de ≥2 puntos y ≥30 % desde el inicio) para recibir tratamiento de mantenimiento doble ciego con adalimumab a una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, o a una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas. Previo a una enmienda al diseño del estudio, se aleatorizaron a 12 pacientes adicionales que mostraron respuesta clínica según la PMS para recibir placebo, pero no se les incluyó en el análisis de confirmación de eficacia.

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

Se aleatorizó a los pacientes que cumplían los criterios de exacerbación de la enfermedad en la semana 12 o después de esta 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 siguieron recibiendo su régimen de dosis de mantenimiento respectivo posteriormente.

Resultados de eficacia

Las variables coprimarias del estudio fueron la remisión clínica según la PMS (definida como PMS ≤2 y ninguna subpuntuación individual >1) en la semana 8, y la remisión clínica según la puntuación Mayo completa (FMS, por sus siglas en inglés) (definida como una puntuación

Mayo de ≤2 y ninguna subpuntuación individual >1) en la semana 52 en pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según la PMS en la semana 8.

Las tasas de remisión clínica según la PMS en la semana 8 de los pacientes en cada uno de los grupos de inducción doble ciego de adalimumab se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24: Remisión clínica según la PMS a las 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 en 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 de 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 la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes a los que les faltaban valores en la semana 8 no habían cumplido el criterio de evaluación

En la semana 52, se evaluaron la remisión clínica según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, la respuesta clínica según la FMS (definida como un descenso en la puntuación Mayo de ≥3 puntos y ≥30 % desde el inicio) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la curación de la mucosa (definida como subpuntuación endoscópica Mayo de ≤1) en los pacientes que respondieron en la semana 8, la remisión clínica según la FMS en los pacientes que presentaron remisión en la semana 8 y la proporción de sujetos que presentó remisión sin corticoesteroides según la FMS en los pacientes que respondieron en la semana 8, de los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de adalimumab doble ciego máximo de 40 mg en semanas alternas (0,6 mg/kg) y máximo de 40 mg cada semana (0,6 mg/kg) (Tabla 25).

Tabla 25: Resultados de eficacia a las 52 semanas

	Adalimumab[a] Máximo de 40 mg) en semanas alternas N = 31	**Adalimumab[b] Máximo de 40 mg cada semana N = 31**
Remisión clínica en respondedores según la PMS en la semana 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Remisión clínica en respondedores según la PMS en la semana 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Curación de la mucosa en respondedores según la PMS en la semana 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Remisión clínica en pacientes en remisión según la PMS en la semana 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)

	Adalimumab[a] **Máximo de 40 mg) en semanas alternas** **N = 31**	**Adalimumab[b]** **Máximo de 40 mg cada semana** **N = 31**
Remisión sin corticoesteroides en respondedores según la PMS en la semana 8[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas

[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana

[c] En pacientes con tratamiento concomitante de corticoesteroides en el inicio

Nota: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52

Las variables exploratorias de eficacia adicionales fueron la respuesta clínica según el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (definido como un descenso de PUCAI de ≥20 puntos desde el inicio) y la remisión clínica según PUCAI (definida como PUCAI <10) en la semana 8 y en la semana 52 (Tabla 26).

Tabla 26: Resultados de los criterios de valoración exploratorios según PUCAI

	Semana 8	
	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 en la semana 1** **N = 47**
Remisión clínica según PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Respuesta clínica según PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Semana 52	
	Adalimumab[d] **Máximo de 40 mg en semanas alternas** **N = 31**	**Adalimumab[e]** **Máximo de 40 mg cada semana** **N = 31**
Remisión clínica según PUCAI para respondedores según la PMS en la semana 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Respuesta clínica según PUCAI para respondedores según la PMS en la semana 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[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 de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2

[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas

[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 la semana 6

Nota 2: Se consideró que los pacientes sin valores en la semana 8 no habían cumplido los criterios de evaluación

Nota 3: Los pacientes sin valores en la semana 52 o aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o de mantenimiento fueron considerados no respondedores para las variables de la semana 52.

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

Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y WPAI (Work Productivity and Activity Impairment, Puntuación del Deterioro de la Actividad y la Productividad Laboral) de los grupos tratados con adalimumab.

Se observaron aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en la velocidad de crecimiento en los grupos tratados con adalimumab, y aumentos clínicamente significativos (mejoras) desde el inicio en el índice de masa corporal en sujetos con la dosis alta de mantenimiento de un máximo de 40 mg (0,6 mg/kg) cada semana.

Uveítis pediátrica

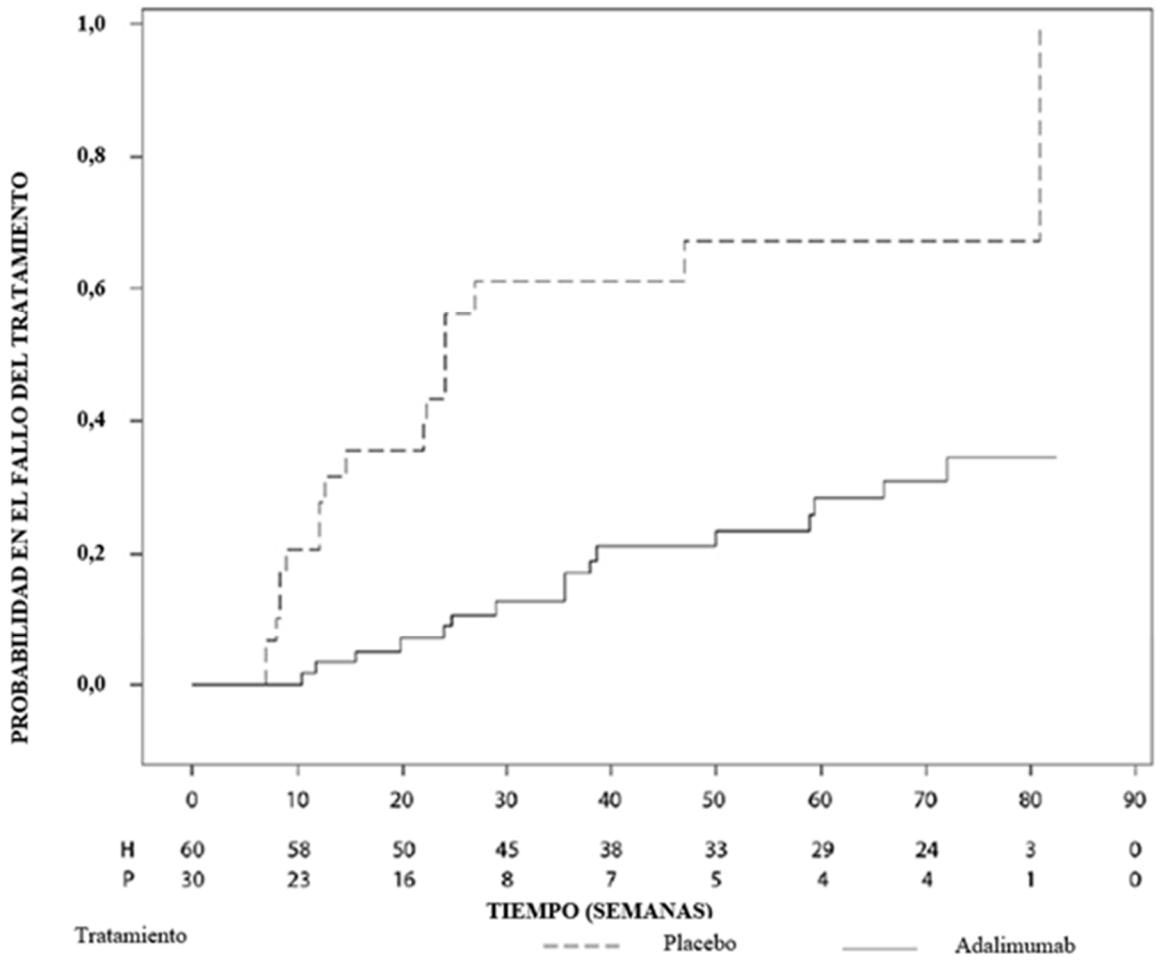
La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con 90 pacientes pediátricos de edades entre 2 y <18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada a AIJ activa, los cuales fueron refractarios a al menos 12 semanas de tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo, o 20 mg de adalimumab (si pesaban <30 kg) o 40 mg de adalimumab (si pesaban ≥30 kg) en semanas alternas en combinación con su dosis inicial de metotrexato.

La variable principal fue “el tiempo hasta fallo del tratamiento”. Los criterios determinantes del fallo fueron un empeoramiento o una no mejora mantenida de la inflamación ocular; una mejora parcial con desarrollo de comorbilidades oculares mantenidas; o un empeoramiento de las comorbilidades oculares, el uso no permitido de medicamentos concomitantes y una suspensión del tratamiento por un largo periodo de tiempo.

Respuesta clínica

Adalimumab retrasó de forma significativa el tiempo hasta fallo del tratamiento en comparación con el placebo (ver Figura 3, P <0,0001 del *log rank test*). La mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento fue de 24,1 semanas para los pacientes tratados con placebo, mientras que la mediana del tiempo hasta fallo del tratamiento no se pudo estimar para los pacientes tratados con adalimumab porque menos de la mitad de ellos experimentaron fallo del tratamiento. Adalimumab disminuyó significativamente el riesgo de fallo del tratamiento en un 75 % respecto a placebo, tal y como muestra el cociente de riesgo (HR = 0,25 [IC del 95 %: 0,12-0,49]).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier que resume el tiempo hasta fallo del tratamiento en el estudio de uveítis pediátrica



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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y distribución

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

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

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m^2 (máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la Semana 20 a la 48) fue 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) con metotrexato concomitante.

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

Tras la administración de 24 mg/m^2 (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de 8,8 ± 6,6 µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y 11,8 ± 4,3 µg/ml con metotrexato concomitante.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la concentración media (±DS) en el estado estacionario en la Semana 68 fue de 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

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

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

La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis asociada a entesitis). La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Debido a que la exposición a adalimumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales.

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la Semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/ml durante el periodo de inducción. Con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 µg/ml en

pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las Semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un corte de 40 kg de peso corporal. En la Semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la Dosis Estándar (40/20 mg en semanas alternas) o Dosis Baja (20/10 mg en semanas alternas). La media (±DS) de la concentración sérica mínima de adalimumab alcanzada en la Semana 4 fue de 15,7 ± 6,6 µg/ml para pacientes ≥40 kg (160/80 mg) y de 10,6 ± 6,1 µg/ml para pacientes <40 kg (80/40 mg).

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

En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de 8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

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

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

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

La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijo una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas comparado con 40 mg semanal (incluyendo pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescente, y pacientes pediátricos ≥40 kg con EC y CU).

Relación exposición-respuesta en población pediátrica

Basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ARE), se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta PedACR 50. La concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta PedACR 50 (EC50) fue 3 µg/ml (IC del 95 %: 1-6 µg/ml).

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriásicas crónicas graves se establecieron por PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas, respectivamente. PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab, ambas con un EC50 similar aparente de aproximadamente 4,5 µg/ml (IC del 95 % 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Eliminación

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

Insuficiencia renal o hepática

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal/perinatal en monos cynomolgus con dosis de 0, 30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo ni estudios de carcinogénesis ni de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad postnatal con adalimumab, debido a la falta de modelos apropiados para estudiar un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF del roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Abrilada debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que Abrilada está indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Abrilada (ver sección Advertencias y Precauciones).

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.

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

Posología

Artritis reumatoide

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

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Abrilada. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas.

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

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

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo, antes de una cirugía o si se produce una infección grave. Los datos disponibles indican que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

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

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

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

Psoriasis

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 semanas alternas comenzando 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 periodo de tiempo.

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

Hidradenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Abrilada para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal 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. Durante el tratamiento con Abrilada se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

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

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Abrilada 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

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

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Abrilada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (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 en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Abrilada y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Abrilada. Hay poca experiencia en la readministración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

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

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

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

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 Abrilada 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada 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 Abrilada no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Abrilada en monoterapia. El tratamiento con Abrilada se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Abrilada.

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

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

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

<u>Población pediátrica</u>

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 27). Abrilada se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 27. Dosis de Abrilada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del paciente	**Pauta posológica**
10 kg hasta <30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en los pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

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

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con artritis asociada a entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 28). Abrilada se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 28. Dosis de Abrilada para pacientes con artritis asociada a entesitis

Peso del paciente	**Pauta posológica**
15 kg hasta <30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

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

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

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

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 29). Abrilada se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 29. Dosis de Abrilada para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Peso del paciente	**Pauta posológica**
15 kg hasta <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

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

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

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

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

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

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

La dosis recomendada de Abrilada es de 80 mg en la Semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Abrilada 40 mg en semanas alternas, 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 hidradenitis supurativa.

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

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

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

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

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 30). Abrilada se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 30. 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	• 40 mg en la Semana 0 y 20 mg 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 aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: • 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 kg	• 80 mg en la Semana 0 y 40 mg 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 aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: • 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	40 mg en semanas alternas

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento de dosis:

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

El tratamiento continuado se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en la Semana 12.

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

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 31). Abrilada se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 31. Dosis de Abrilada para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4*
<40 kg	• 80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y • 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥40 kg	• 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y • 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

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

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

No hay un uso relevante de Abrilada en niños menores de 6 años para esta indicación.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 32). Abrilada se administra mediante inyección subcutánea.

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

Tabla 32. Dosis de Abrilada para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	**Pauta posológica**
<30 kg	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
≥30 kg	40 mg en semanas alternas 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 de Abrilada en niños menores de 6 años (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

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

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Forma de administración

Abrilada se administra mediante inyección subcutánea.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección Advertencias y Precauciones).

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (clases III/IV de la NYHA [Asociación de Cardiología de Nueva York, por sus siglas en inglés]) (ver sección Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

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

El tratamiento con Abrilada 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 Abrilada 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, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver “Otras infecciones oportunistas”).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Abrilada deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Abrilada 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 Abrilada en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con enfermedades previas que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

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

Tuberculosis

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

Antes de iniciar el tratamiento con Abrilada, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se 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 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 Abrilada (ver sección Contraindicaciones).

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 debe iniciar el tratamiento con una profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento con Abrilada y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con Abrilada 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.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

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

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.

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

<u>Reactivación de la hepatitis B</u>

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección con el virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Abrilada. Para aquellos pacientes con análisis positivo para la infección por hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores del VHB que requieran tratamiento con Abrilada. No existen datos adecuados 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 Abrilada 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 el Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Abrilada 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 Abrilada. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Abrilada y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

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

Inmunosupresión

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el ámbito poscomercialización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

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

Durante la poscomercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y adalimumab debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Abrilada (ver sección Reacciones Adversas).

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

En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, debería examinarse la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Abrilada. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab (ver sección Reacciones Adversas).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por ser fumadores.

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

<u>Reacciones hematológicas</u>

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Abrilada. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Abrilada.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo, se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la influenza. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

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

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Abrilada 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 Abrilada y es positivo para anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Abrilada (ver sección Reacciones Adversas).

Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept en monoterapia. 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 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Teniendo en cuenta 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 FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cirugía

La experiencia en seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica se debe considerar la larga vida media de adalimumab. El paciente que requiere cirugía mientras está siendo tratado con Abrilada, debe controlarse estrechamente para detectar la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia en seguridad en los pacientes sometidos a una artroplastía mientras estaban en tratamiento con adalimumab es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,7 %) tratados con adalimumab fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,5 %). Algunas de dichas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver “Vacunas” mencionadas anteriormente.

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato
Este medicamento contiene polisorbato 80. Abrilada 40 mg solución inyectable contiene 0,16 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada y lapicera precargada con una dosis única de 0,8 ml, lo que equivalente a 0,2 mg/ml de polisorbato 80. El polisorbato 80 puede causar reacciones de hipersensibilidad.

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con

metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, incremento del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

La administración conjunta de Abrilada y anakinra no está recomendada (ver sección Advertencias y Precauciones "Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF").

La administración conjunta de Abrilada y abatacept no está recomendada (ver sección Advertencias y Precauciones "Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF").

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil.

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

Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida 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.

En un registro de cohortes prospectivo, se incluyeron 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. La variable principal fue la prevalencia de importantes anomalías congénitas al nacer. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un recién nacido vivo con una anomalía congénita grave fue de 6/69 (8,7 %) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8 %) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustada 1,31, IC del 95 % 0,38-4,52), y 16/152 (10,5 %) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustada 1,14, IC del 95 % 0,31-4,16). La OR ajustada (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95 % 0,45-2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab (ver sección Datos Preclínicos sobre Seguridad).

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

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

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia en la Tabla 33: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas, aparece un asterisco (*) en la columna Sistema de clasificación de órganos.

Tabla 33. 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 virus del herpes)
	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 zóster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo *mycobacterium avium*), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis[1]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	Raras	Leucemia[1]
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T[1], carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1], sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis[1], vasculitis
	Raras	Anafilaxia[1]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
	Frecuentes	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos.	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
	Muy frecuentes	Cefalea

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso*	Frecuentes	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[1], temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1]
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio[1], arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	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, derrame pleural[1]
	Raras	Fibrosis pulmonar[1]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por 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]
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático[1]

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluida erupción exfoliativa)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1], urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia[1], prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme[1], síndrome de Stevens-Johnson[1], angioedema[1], vasculitis cutánea[1], reacción liquenoide en la piel[1]
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluidos incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia[1]
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso[2]
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 abiertos de extensión

[1] incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

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

Hidradenitis 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

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotales 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), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

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

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

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidioidomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes /año durante 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 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4-10,5) por 1.000 pacientes/año (IC del 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4-11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la mediana de duración 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 del 95 %) en los pacientes

tratados con adalimumab y 3,2 (1,3-7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia (IC del 95 %) de 2,7 (1,4-5,4) por 1.000 pacientes/año en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1-4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2-2,7) por 1.000 pacientes/año (IC del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1-4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

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

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada espontáneamente de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada espontáneamente para cáncer de piel tipo no melanoma y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año respectivamente (ver sección Advertencias y Precauciones).

Durante la poscomercialización, se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab (ver sección Advertencias y Precauciones).

Autoanticuerpos

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

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados en fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥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 en fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥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 ≥3 SLN en los ensayos en fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a <4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados en fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥3 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 en fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la ALT ≥3 sobre el límite normal en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes al inicio del estudio.

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

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

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

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis durante un máximo de 80 semanas con una mediana de la exposición de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥3 SLN en un 2,4 % de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥3 SLN en un 1,1 % (1/93) de los pacientes.

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

SOBREDOSIFICACION

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.
En Uruguay: En caso de sospecha de intoxicación comunicarse al CIAT: Tel 1722

En Paraguay: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel 220418 Asunción. Paraguay.

CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada o la lapicera precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

La jeringa precargada o la lapicera precargada de Abrilada se puede almacenar a una temperatura máxima de 30°C durante un periodo de hasta 30 días. La jeringa o la lapicera se tiene que proteger de la luz y desechar si no se usa dentro de este periodo de 30 días.

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 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Envases de:

- 1 jeringa precargada (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol que se suministra en un blíster.
- 2 jeringas precargadas (0,8 ml de solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol, cada jeringa precargada se suministra en un blíster.
- 4 jeringas precargadas (0,8 ml de solución estéril) con 4 toallitas impregnadas en alcohol, cada jeringa precargada se suministra en un blíster.

Abrilada 40 mg solución inyectable en lapicera precargada

Envases de:

- 1 lapicera precargada (0,8 ml de solución estéril), con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 2 lapiceras precargadas (0,8 ml de solución estéril), con 2 toallitas impregnadas en alcohol.
- 4 lapiceras precargadas (0,8 ml de solución estéril), con 4 toallitas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

EN URUGUAY:
Importa y representa: Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 WTC Torre IV – Montevideo
DT: QF Paula Arcia
Para más información respecto al producto comunicarse al teléfono 0004 1359 85782

EN PARAGUAY:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to piso. Asunción
DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377
Venta autorizada por la DINAVISA
Venta bajo receta. Certificado de Registro Sanitario N°: 26774-01-MB
Para más información del producto comunicarse al teléfono 009 800 441 0268