

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DALIBRA® (Adalimumab)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC.
Fortaleza:	40 mg/ 0.8 mL
Presentación:	Estuche por una jeringa prellenada de vidrio incoloro con 0.8 ml. Estuche por dos jeringas prellenadas de vidrio incoloro con 0.8 ml.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	JSC BIOCAD, San Petersburgo, Federación de Rusia.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	JSC BIOCAD, San Petersburgo. Federación de Rusia. Centro de Producción PK2 Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-26-004-L04
Fecha de Inscripción:	28 de enero de 2026
Composición:	Cada jeringa prellenada con 0.8 ml contiene Adalimumab 40,0 mg Hidrógeno disódico fosfato dihidratado Dihidrógeno de sodio fosfato dihidratado Polisorbato 80 Manitol Ácido cítrico monohidrato Citrato de sodio Dihidrato Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Agua para inyección
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Artritis reumatoide

Dalibra en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

Dalibra puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato sea inadecuado.

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Artritis relacionada con entesitis

Dalibra está indicado para el tratamiento de la artritis activa relacionada con entesitis en pacientes de 6 años de edad o más, que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a la terapia convencional (ver sección Propiedades farmacológicas)

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Dalibra está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación mediante PCR elevada y/o resonancia magnética, que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Artritis psoriásica

Dalibra está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento farmacológico antirreumático modificador de la enfermedad previo ha sido inadecuada.

Se ha demostrado que adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular periférico medido mediante rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver Sección Propiedades farmacológicas) y mejora la función física.

Psoriasis

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

Psoriasis en placas pediátrica

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

Hidradenitis supurativa (HS)

Dalibra está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con

una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS (ver secciones Propiedades farmacológicas y propiedades farmacocinéticas).

Enfermedad de Crohn

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

Colitis ulcerosa

Dalibra está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Uveítis

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

Uveítis pediátrica

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

Enfermedad de Behcet

Dalibra se utiliza para tratar la forma intestinal de la enfermedad de Behcet, si el paciente no responde lo suficientemente bien a los medicamentos estándar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (clase III/IV de la NYHA) (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Precauciones:

Ver advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que reciben antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. La función pulmonar deteriorada puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Dalibra. Debido a que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, el seguimiento debe continuar durante este período.

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

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén en tratamiento con Dalibra deben ser vigilados estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Dalibra debe interrumpirse si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse una terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Dalibra en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso de medicamentos inmunosupresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluida sepsis, debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocystis en pacientes que recibieron adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado casos de hospitalización o desenlaces fatales asociados con infecciones.

Tuberculosis

Se ha informado de tuberculosis, incluida reactivación y nueva aparición de tuberculosis, en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Dalibra, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar ensayos de detección adecuados (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Hay que recordar a los médicos que

prescriben el medicamento el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

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

En todas las situaciones descritas a continuación, se debe considerar con mucho cuidado la relación beneficio/riesgo de la terapia.

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

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

También se debe considerar el uso de tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Dalibra en pacientes con varios factores de riesgo o factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de una prueba de tuberculosis negativa y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado.

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

Se debe indicar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre leve, apatía) durante o después del tratamiento con Dalibra.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones fúngicas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no han sido reconocidas consistentemente en pacientes que reciben antagonistas del TNF y esto ha resultado en retrasos en el tratamiento apropiado, a veces con desenlaces fatales.

En pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar general, pérdida de peso, sudores, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otros trastornos sistémicos graves con o sin shock concomitante, se debe sospechar una infección fúngica invasiva y se debe suspender rápidamente la administración de Dalibra. El diagnóstico y la administración de terapia antifúngica empírica en estos pacientes deben realizarse en consulta con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, antígeno de superficie positivo). Algunos casos han tenido un desenlace fatal. Los pacientes deben someterse a una prueba de detección de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Dalibra. Para los pacientes que dan positivo en la prueba de

infección por hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

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

Eventos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas al adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves asociadas con Dalibra fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido informes de reacciones alérgicas graves, incluida anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Dalibra y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Inmunosupresión

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes de control. Sin embargo, su aparición era rara. En el periodo posterior a la comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de

desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia $\leq$ 18 años de edad), incluido adalimumab en el periodo posterior a la comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de neoplasias malignas diferentes e incluían neoplasias malignas raras generalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico tras la comercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene una evolución muy agresiva y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas de células T hepatoesplénicos con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizadas para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Dalibra. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Dalibra (ver sección Efectos indeseables).

No se han realizado ensayos que incluyan pacientes con antecedentes de malignidad o en quienes el tratamiento con Dalibra se continúa después del desarrollo de malignidad. Por lo tanto, se debe tener precaución adicional al considerar el tratamiento con Dalibra en estos pacientes (ver sección Efectos indeseables).

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de terapia inmunosupresora extensa o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA, deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanoma antes y durante el tratamiento con Dalibra. También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab (ver sección Efectos indeseables).

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

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

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos raros de pancitopenia, incluida anemia aplásica, con el uso de antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia), con uso de Dalibra. Se debe aconsejar a todos los pacientes que acudan inmediatamente al médico si desarrollan signos y síntomas sugestivos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, moretones, sangrado, palidez) mientras reciben Dalibra. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Dalibra en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunación

Se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna antineumocócica estándar 23-valente y a la vacuna contra el virus de la influenza trivalente en un ensayo en 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Dalibra.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, reciban todas las vacunas necesarias de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar la terapia con Dalibra.

Los pacientes que reciben Dalibra pueden recibir vacunas concurrentes, excepto las vacunas vivas. No se recomienda la administración de vacunas vivas (por ejemplo, la 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 cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se observó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a insuficiencia cardíaca congestiva. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que recibieron adalimumab. Dalibra debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA). Dalibra está contraindicado en insuficiencia cardíaca de moderada a grave (ver sección Contraindicaciones). El tratamiento con Dalibra debe interrumpirse en pacientes que presenten síntomas nuevos o que presenten un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Dalibra puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Dalibra en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugestivos de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Dalibra y es positivo para anticuerpos contra el ADN bicatenario, no se debe seguir con el tratamiento con Dalibra (ver sección Efectos indeseables).

Administración concurrente de FAME biológicos o antagonistas del TNF

Se observaron infecciones graves en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin ningún beneficio clínico adicional en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos

observados con la combinación de la terapia con etanercept y anakinra, también pueden producirse toxicidades similares con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra. (Ver la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

Cirugía

Existe experiencia limitada sobre la seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab. Se debe tener en cuenta la larga vida media de adalimumab si se planea un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras el tratamiento con Dalibra debe ser vigilado estrechamente para detectar infecciones y se deben tomar las medidas apropiadas. Existe experiencia limitada de seguridad en pacientes sometidos a artroplastia mientras reciben Dalibra.

Obstrucción del intestino delgado

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

Personas de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves entre los sujetos tratados con adalimumab mayores de 65 años (3,7 %) fue mayor que entre los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de ellos tuvieron un desenlace fatal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección cuando se trata a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver "Vacunación" más arriba.

Excipientes con efectos conocidos

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,8 mL, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Se estudió adalimumab en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los ensayos controlados pivotaes incluyeron a 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue del 5,9 % para los pacientes que recibieron adalimumab y del 5,4 % para los pacientes tratados con el grupo de control.

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

Se han notificado reacciones adversas graves para Dalibra. Los antagonistas del TNF, como Dalibra, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar las defensas del cuerpo contra las infecciones y el cáncer. También se han notificado infecciones mortales y potencialmente mortales (incluidas sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y diversas neoplasias malignas (incluidas leucemia, linfoma y HSTCL) con el uso de adalimumab. También se han descrito reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estos incluyen informes raros de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos e informes de lupus, condiciones relacionadas con el lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

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

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización; las RA se muestran por clase de órgano del sistema y frecuencia en la Tabla 6 a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los eventos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente. Se ha incluido la frecuencia más alta observada entre las diversas indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna del SOC si se proporciona más información en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

Tabla 6 Efectos indeseables

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones del tracto respiratorio (incluidas infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Frecuente	infecciones sistémicas (incluidas sepsis, candidiasis e influenza); infecciones intestinales (incluida la gastroenteritis viral); infecciones de la piel y de los tejidos blandos (incluidas paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrosante y herpes zóster);

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
		infecciones de oído; infecciones orales (incluidos herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductivo (incluida la infección micótica vulvovaginal); infecciones del tracto urinario (incluida pielonefritis); infecciones por hongos; infecciones articulares.
	Poco frecuente	infecciones neurológicas (incluida la meningitis viral); infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por el complejo Mycobacterium avium); infecciones bacterianas; infecciones oculares; diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuente	Cáncer de piel, excluido el melanoma (incluido el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuente	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluidos cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Rara	Leukaemia ¹⁾
	Frecuencia desconocida	Linfoma de células T hepatoesplénico ¹⁾ , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ , sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Rara	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuente	Hipersensibilidad, Alergias (incluidas las estacionales)
	Poco frecuente	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Rara	Anaphylaxis ¹⁾
Trastornos de metabolismo y nutrición	Muy frecuente	Lípidos aumentados
	Frecuente	Hipopotasemia, ácido úrico aumentado, sodio en sangre anormal, hipocalcemia,

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
		hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alteraciones del humor (incluida depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Parestesias (incluida hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblor, neuropatía
	Rara	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuente	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos
	Poco frecuente	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Infarto de miocardio ¹⁾ , Arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Rara	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, enrojecimiento, hematoma
	Poco frecuente	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuente	embolia pulmonar ¹⁾ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹⁾
	Rara	Fibrosis pulmonar ¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia,

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
		enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome sicca
	Poco frecuente	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Rara	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Niveles elevados de enzimas hepáticas
	Poco frecuente	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, bilirrubina elevada.
	Rara	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ , hepatitis autoinmune ¹⁾
	Frecuencia desconocida	Insuficiencia hepática ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea (incluida la erupción exfoliativa)
	Frecuente	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria, moretones (incluida púrpura), dermatitis (incluido el eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , picazón
	Poco frecuente	Sudores nocturnos, cicatrices
	Rara	Eritema multiforme ¹⁾ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ reacción cutánea liquenoide ¹⁾
	Frecuencia desconocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluido aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre)
	Poco frecuente	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Rara	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Deterioro renal, hematuria
	Poco frecuente	Nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disfunción eréctil
Desordenes	Muy	Reacción en el lugar de la inyección (incluido

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
generales y condiciones del lugar de administración*	frecuentes	eritema en el lugar de la inyección)
	Frecuente	Dolor torácico, edema, pyrexia ¹⁾
	Poco frecuente	de la mucosa
Investigaciones*	Frecuente	Trastornos de la coagulación y el sangrado (incluido el tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado), prueba de autoanticuerpos positiva (incluido el anticuerpo de ADN bicatenario), lactato deshidrogenasa sanguínea aumentada
	Frecuencia desconocida	Aumento de peso ²⁾
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedurales	Frecuente	Deterioro de la cicatrización

* Se proporciona más información en las secciones Contraindicaciones, Advertencias especiales y precauciones de uso e Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

** incluidos ensayos de extensión abiertos

¹⁾ incluidos los datos de notificación espontánea.

²⁾ El cambio de peso medio desde el inicio para adalimumab varió de 0,3 kg a 1,0 kg en las indicaciones para adultos, en comparación con (menos) -0,4 kg a 0,4 kg para placebo durante un período de tratamiento de 4 a 6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en ensayos 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 detrás de este efecto no está claro, pero podría estar asociado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidradenitis supurativa

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

Uveítis

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2 % de los pacientes que recibieron placebo o control activo. Las reacciones en el lugar de la inyección generalmente no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 por años-paciente en los pacientes tratados con adalimumab y de 1,46 por años-paciente en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo adalimumab después de resolverse la infección.

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

En ensayos controlados y abiertos en adultos y niños con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluidas infecciones mortales, que se produjeron en raras ocasiones), que incluyen informes de tuberculosis (incluidas localizaciones miliares y extrapulmonares) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidioidomicosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis ocurrieron dentro de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar un recrudecimiento de una enfermedad latente.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias malignas en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 años-paciente durante los ensayos con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 años-paciente durante los ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 años-paciente durante un ensayo con adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron neoplasias malignas en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65,3 años-paciente durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa en placas crónica. No se observaron neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 años-paciente durante el ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes de adalimumab en adultos de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, distintas de linfoma y cáncer de piel no melanoma, a una tasa (intervalo de confianza del 95 %) de 6,8 (4,4, 10,5) por 1000 años-paciente entre 5291 pacientes tratados con adalimumab frente a una tasa de 6,3 (3,4, 11,8) por 1000 años-paciente entre 3444 pacientes de control (la duración media del tratamiento fue de 4,0 meses para adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados de control). La tasa (intervalo de confianza del 95 %) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0, 13,0) por 1000 años-paciente entre los pacientes tratados con adalimumab y de 3,2 (1,3, 7,6) por 1000 años-paciente entre los pacientes de control. De estos cánceres de piel, los carcinomas de células escamosas ocurrieron en tasas (intervalo de confianza del 95 %) de 2,7 (1,4, 5,4) por 1000 años-paciente entre los pacientes tratados con adalimumab y 0,6 (0,1, 4,5) por 1000 años-paciente entre los

pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95 %) de linfomas fue de 0,7 (0,2, 2,7) por 1000 años-paciente entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1, 4,5) por 1000 años-paciente entre los pacientes de control.

Al combinar partes controladas de estos ensayos y ensayos de extensión abiertos en curso y completados con una duración media de aproximadamente 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 años-paciente de terapia, la tasa observada de neoplasias malignas, distintas del linfoma y los cánceres de piel no melanoma, es de aproximadamente 8,5 por 1.000 años-paciente. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 por 1.000 años-paciente, y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 años-paciente.

En la experiencia posterior a la comercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, predominantemente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias malignas es de aproximadamente 2,7 por 1.000 años-paciente de tratamiento. Las tasas notificadas para cánceres de piel no melanoma y linfomas son aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 años de tratamiento de pacientes, respectivamente (ver sección 4.4).

Se han notificado casos raros tras la comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con adalimumab (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras de suero de los pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los ensayos de artritis reumatoide I a V. En estos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos presentaron títulos positivos en la semana 24. De 3.441 pacientes tratados con adalimumab en todos los ensayos sobre artritis reumatoide y artritis psoriásica, dos desarrollaron signos clínicos sugestivos de una nueva aparición de un síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron tras interrupción del tratamiento. Ningún paciente desarrolló síntomas de lupus nefrítico o del sistema nervioso central.

Eventos hepatobiliares

En ensayos controlados de fase 3 de adalimumab de referencia en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con una duración del período de control que osciló entre 4 y 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,6 % de los pacientes tratados con el grupo de control.

En ensayos controlados de fase 3 de adalimumab de referencia en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 4 a 17 años de edad y artritis relacionada con entesitis de 6 a 17 años, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6,1 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,3 % de los pacientes tratados con el grupo de control. La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante de metotrexato. No se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el ensayo de fase 3 de adalimumab de referencia en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 y < 4 años.

En ensayos controlados de fase 3 de adalimumab de referencia en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un periodo de control que oscila entre 4 y 52

semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0,9 % de los pacientes tratados con placebo.

En el ensayo de fase 3 de adalimumab de referencia en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal después de una terapia de inducción ajustada al peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes al inicio.

En ensayos controlados de fase 3 de adalimumab de referencia en pacientes con psoriasis en placas con una duración del período de control que varió de 12 a 24 semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,8 % de los pacientes tratados con el grupo de control.

No se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el ensayo de fase 3 de adalimumab de referencia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados de adalimumab de referencia (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del período de control que varió de 12 a 16 semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0,6 % de los pacientes tratados con el grupo de control.

En ensayos controlados de adalimumab de referencia (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 seguidas de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días en pacientes tratados con adalimumab y pacientes tratados con el grupo de control, respectivamente, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2,4 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 2,4 % de los pacientes tratados con el grupo de control.

En el ensayo controlado de fase 3 de Dalibra en pacientes con colitis ulcerosa pediátrica (N = 93) que evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas (N = 31) y una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), después de una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1 y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1,1 % (1/93) de los pacientes.

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Posología y modo de administración:

El tratamiento con Dalibra debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de condiciones para las que está indicado dalibra. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con dalibra (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Después de una formación adecuada en la técnica de inyección, los pacientes pueden realizar la autoinyección de dalibra, si su médico determina que es apropiado y con el seguimiento médico según sea necesario.

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

Posología

Artritis reumatoide

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

Los glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con dalibra. En lo que respecta a la combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato, ver secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacológicas).

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución en su respuesta a dalibra 40 mg cada dos semanas pueden presentar efectos favorables con 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 suele alcanzarse a las 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en un paciente que no responde dentro de este período de tiempo.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Interrupción de la dosis

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

Los datos disponibles sugieren que el reinicio de la administración de adalimumab tras la interrupción durante 70 días o más dio lugar a la misma magnitud de respuesta clínica y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción de la administración.

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

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica suele alcanzarse a las 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en un paciente que no responde dentro de este período de tiempo.

Psoriasis

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

La continuación del tratamiento después de las 16 semanas debe reconsiderarse con cuidado en un paciente que no responda en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada a dalibra 40 mg cada dos semanas pueden presentar efectos favorables con un aumento de la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la terapia continuada de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas deben reconsiderarse cuidadosamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis (ver sección 5.1). Si se consigue una respuesta adecuada con 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, la dosis puede reducirse posteriormente a 40 mg cada dos semanas.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de dalibra para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana o de 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, se pueden continuar los antibióticos durante el tratamiento con dalibra. Se recomienda que el paciente realiza un tratamiento con antisépticos tópico en las lesiones de HS diariamente durante el tratamiento con dalibra.

La continuación de la terapia después de 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en un paciente sin mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de interrumpirse el tratamiento, se puede reiniciar la administración de dalibra 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (ver sección 5.1).

Debe evaluarse periódicamente los beneficios y riesgos de un tratamiento continuado a largo plazo (ver sección Propiedades farmacológicas).

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Enfermedad de Crohn

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

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

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

Algunos pacientes que experimentan una disminución en su respuesta a dalibra 40 mg cada dos semanas pueden presentar efectos favorables con un aumento de la dosis a 40 mg de dalibra cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no hayan respondido en la semana 4 pueden presentar efectos favorables con una terapia de mantenimiento continua hasta la semana 12. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en un paciente que no responde dentro de este período de tiempo.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Colitis ulcerosa

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

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

Algunos pacientes que experimentan una disminución en su respuesta a dalibra 40 mg cada dos semanas pueden presentar efectos favorables con un aumento de la dosis a 40 mg de dalibra cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica suele alcanzarse a las 2–8 semanas de tratamiento. El tratamiento con dalibra no debe continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Uveítis

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

Enfermedad de Behcet

Dalibra se recomienda sólo para adultos. Primera dosis de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. Posteriormente la dosis de mantenimiento es de 40 mg cada dos semanas.

Se recomienda evaluar anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento continuado a largo plazo (ver sección Propiedades farmacológicas).

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal y hepática.

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

Población pediátrica.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad

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

Tabla 1. Dosis de dalibra para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica suele alcanzarse a las 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en un paciente que no responde dentro de este período de tiempo.

No existe la información relevante sobre el uso de dalibra en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Artritis relacionada con entesitis

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

Tabla 2. Dosis de Dalibra para pacientes con artritis relacionada con entesitis

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

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

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

No existe la información relevante sobre el uso de dalibra en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Psoriasis en placas pediátrica

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

Tabla 3. Dosis de Dalibra para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

La continuación del tratamiento después de las 16 semanas debe considerarse con cuidado en un paciente que no responda en este periodo de tiempo.

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

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

No existe la información relevante sobre el uso de dalibra en niños menores de 4 años para esta indicación.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

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

No existen ensayos clínicos con Adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de dalibra en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

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

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a dalibra 40 mg cada 2 semanas, se puede considerar un aumento de la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada 2 semanas.

Si es necesario, se pueden continuar los antibióticos durante el tratamiento con dalibra. Se recomienda que el paciente realiza un tratamiento con antisépticos tópico en las lesiones de HS diariamente durante el tratamiento con dalibra.

La continuación de la terapia después de 12 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en un paciente sin mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible readministrar dalibra según sea necesario.

Debe evaluarse periódicamente los beneficios y riesgos de un tratamiento continuado a largo plazo (ver datos de adultos en la sección propiedades farmacológicas).

No existe la información relevante sobre el uso de dalibra en niños menores de 12 años para esta indicación.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de dalibra para pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Dalibra se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Dalibra para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario obtener una respuesta más rápida a la terapia teniendo en cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario obtener una respuesta más rápida a la terapia teniendo en cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg cada dos semanas

Los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente pueden presentar efectos favorables con un aumento de la dosis:

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

La continuación de la terapia debe considerarse cuidadosamente en un sujeto que no responda en la semana 12.

No existe la información relevante sobre el uso de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de dalibra para pacientes pediátricos con uveítis a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). Dalibra se administra mediante inyección subcutánea.

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

Tabla 5. Dosis de dalibra para pacientes pediátricos con uveítis

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

Cuando se inicie el tratamiento con dalibra, puede administrarse una dosis de carga de 40 mg para pacientes < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de la dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

No existe la información relevante sobre el uso de adalimumab en niños menores de 2 años para esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento continuado a largo plazo (ver sección Propiedades farmacológicas).

Dalibra puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

Colitis ulcerosa pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de dalibra en niños de 4 a 17 años. No se dispone de datos. No existe la información relevante sobre el uso de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Vía de administración

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

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se ha estudiado adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que usan adalimumab como monoterapia y en aquellos que reciben metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato en comparación con su uso como monoterapia. La administración de dalibra sin metotrexato provocó un aumento de la formación de anticuerpos, un mayor aclaramiento y una reducción de la eficacia de adalimumab (ver sección propiedades farmacológicas).

No se recomienda la combinación de dalibra y anakinra (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

No se recomienda la combinación de dalibra y abatacept (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Uso en embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuarlo durante al menos 5 meses después del último tratamiento con Dalibra.

Embarazo

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

En un registro de cohorte prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab de referencia al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. El criterio de valoración principal fue la prevalencia al nacer de defectos congénitos importantes. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un recién nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (OR no ajustado 1,31; IC del 95 %: 0,38-4,52) y de 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y de 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14; IC del 95 %: 0,31-4,16). El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en cuanto a los criterios de valoración secundarios: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron mortinatos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del ensayo, incluido el tamaño pequeño de la muestra y el diseño no aleatorio.

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

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

El adalimumab puede atravesar la placenta y llegar al suero de los recién nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos niños pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (por ejemplo, la 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.

Lactancia

La información limitada de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas, con presencia de adalimumab en la leche humana en concentraciones de 0,1 % a 1 % del nivel sérico materno. Administradas por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G sufren proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/niños amamantados. Por tanto, Dalibra puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos disponibles sobre los efectos de adalimumab en la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Dalibra puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden aparecer vértigo y alteraciones visuales tras la administración de Dalibra (ver sección Efectos indeseables).

Sobredosis:

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos. La dosis más alta evaluada ha sido la de múltiples dosis intravenosas de 10 mg/kg, que es aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AB04

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; L04: Agentes inmunosupresores; L04A: Agentes inmunosupresores L04AB: Inhibidores del factor; de necrosis tumoral alfa

Mecanismo de acción

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

Adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el TNF, incluidos los cambios en los niveles de moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con una IC50 de 0,1-0,2 nM).

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

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

En el ensayo de AR I se evaluaron 271 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave activa que tenían ≥ 18 años de edad, habían fracasado en el tratamiento con al menos un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad y tenían una eficacia insuficiente con metotrexato en dosis de 12,5 a 25 mg (10 mg si eran intolerantes al metotrexato) por semana y cuya dosis de metotrexato se mantuvo

constante en 10 a 25 mg por semana. Se administraron dosis de 20, 40 u 80 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

El ensayo de AR II evaluó a 544 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave activa que tenían ≥ 18 años de edad y no habían respondido al tratamiento con al menos un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad. Se administraron dosis de 20 o 40 mg de adalimumab mediante inyección subcutánea cada dos semanas con placebo cada dos semanas o cada semana durante 26 semanas; el placebo se administró cada semana durante la misma duración. No se permitió ningún otro medicamento antirreumático modificador de la enfermedad.

El ensayo de AR III evaluó a 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave activa que tenían ≥ 18 años de edad y que tuvieron una respuesta ineficaz al metotrexato en dosis de 12,5 a 25 mg o habían sido intolerantes a 10 mg de metotrexato por semana. En este ensayo hubo tres grupos. El primer grupo recibió inyecciones de placebo cada semana durante 52 semanas. El segundo grupo recibió 20 mg de adalimumab cada semana durante 52 semanas. El tercer grupo recibió 40 mg de adalimumab cada dos semanas con inyecciones de placebo cada dos semanas. Al completar las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab /MTX cada dos semanas hasta 10 años.

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

El ensayo de AR V evaluó a 799 pacientes adultos con artritis reumatoide temprana moderada a grave activa (duración media de la enfermedad inferior a 9 meses) que no habían recibido tratamiento con metotrexato. Este ensayo evaluó la eficacia de la terapia combinada de adalimumab 40 mg cada dos semanas/metotrexato, la monoterapia de adalimumab 40 mg cada dos semanas y la monoterapia con metotrexato para reducir los signos y síntomas y la tasa de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas. Al completar las primeras 104 semanas, 497 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab cada dos semanas hasta 10 años. El criterio de valoración principal en los ensayos de AR I, II y III y el criterio de valoración secundario en el ensayo de AR IV fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 20 en la semana 24 o 26. El criterio de valoración principal del ensayo de AR V fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los ensayos de AR III y V tuvieron un criterio de valoración primario adicional a las 52 semanas de retraso de la progresión de la enfermedad (detectado mediante resultados de rayos X). El ensayo de AR III también tuvo como criterio de valoración principal 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 en los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de la dosis de 40 mg cada dos semanas se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7 Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo de AR I ^{a**}		Ensayo de AR II ^{a**}		Ensayo de AR III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b /MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b /MTX ^c n = 207
ACR20						
6 meses	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR50						
6 meses	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR70						
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 AR I a las 24 semanas, ensayo de AR II a las 26 semanas y ensayo de AR III a las 24 y 52 semanas.

^b 40 mg de adalimumab administrado cada dos semanas.

^c MTX: metotrexato.

^{**}p < 0,01, adalimumab frente a placebo.

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

En la extensión abierta del ensayo de AR III, la mayoría de los pacientes que respondieron según los criterios ACR mantuvieron la respuesta cuando fueron seguidos durante hasta 10 años. De 207 pacientes que fueron aleatorizados a recibir adalimumab 40 mg cada dos semanas, 114 pacientes continuaron recibiendo adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 5 años. Entre ellos, 86 pacientes (75,4 %) tuvieron respuestas ACR 20; 72 pacientes (63,2 %) tuvieron respuestas ACR 50; y 41 pacientes (36 %) tuvieron respuestas ACR 70. De 207 pacientes, 81 continuaron recibiendo adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 10 años. Entre ellos, 64 pacientes (79,0 %) tuvieron respuestas ACR 20; 56 pacientes (69,1 %) tuvieron respuestas ACR 50; y 43 pacientes (53,1 %) tuvieron respuestas ACR 70.

En el ensayo de AR IV, la respuesta ACR 20 de los pacientes tratados con adalimumab más el tratamiento estándar fue estadísticamente significativamente mejor que la de los pacientes tratados con placebo más el tratamiento estándar (p< 0,001).

En los ensayos de AR I-IV, los pacientes tratados con adalimumab lograron respuestas ACR 20 y 50 estadísticamente significativas en comparación con placebo tan pronto como una o dos semanas después del inicio del tratamiento.

En el ensayo de AR V con pacientes con artritis reumatoide temprana que no habían recibido metotrexato, la terapia combinada con adalimumab y metotrexato produjo respuestas ACR más rápidas y significativamente mayores que la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con adalimumab en la semana 52 y las respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver Tabla 8).

Tabla 8 Respuestas ACR en el ensayo de AR V (porcentaje de pacientes)

Respuesta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab /MTX n = 268	Valor p ^a	Valor p ^b	Valor p ^c
ACR20						
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
ACR50						
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
ACR70						
Semana 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Semana 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

En la extensión abierta del ensayo de AR V, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron cuando se realizó un seguimiento de hasta 10 años. De 542 pacientes que fueron aleatorizados a recibir adalimumab 40 mg cada dos semanas, 170 pacientes continuaron recibiendo adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 10 años. Entre ellos, 154 pacientes (90,6 %) tuvieron respuestas ACR 20; 127 pacientes (74,7 %) tuvieron respuestas ACR 50; y 102 pacientes (60,0 %) tuvieron respuestas ACR 70.

En la semana 52, el 42,9 % de los pacientes que recibieron terapia combinada de adalimumab /metotrexato lograron remisión clínica (DAS28 (PCR) < 2,6) en comparación con el 20,6 % de los pacientes que recibieron monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes que recibieron monoterapia con adalimumab. Una terapia combinada de adalimumab /metotrexato fue clínica y estadísticamente superior al metotrexato ($p < 0,001$) y monoterapia con adalimumab ($p < 0,001$) para lograr un estado de enfermedad bajo en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave recientemente diagnosticada. La respuesta de los dos grupos de monoterapia fue similar ($p = 0,447$). De los 342 sujetos originalmente aleatorizados a monoterapia con adalimumab o a terapia combinada con adalimumab /metotrexato que ingresaron al ensayo de extensión abierto, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre ellos, se informó que 109 sujetos (63,7 %) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

En el ensayo de AR III, donde los pacientes tratados con adalimumab tenían una duración media de artritis reumatoide de aproximadamente 11 años, el daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio en la puntuación total de Sharp (TSS) modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes que recibieron adalimumab /metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que recibieron metotrexato solo a los 6 y 12 meses (ver Tabla 9).

En la extensión abierta del ensayo de AR III, la reducción en la tasa de progresión del daño estructural se mantiene durante 8 y 10 años en un subconjunto de pacientes. A los 8 años, 81 de 207 pacientes tratados originalmente con 40 mg de adalimumab cada dos semanas fueron evaluados radiográficamente. Entre ellos, 48 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el valor inicial en el mTSS de 0,5 o menos.

Tabla 9 Cambios medios radiográficos a lo largo de 12 meses en el ensayo de AR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg cada dos semanas	Placebo/MTX – Adalimumab /MTX (intervalo de confianza del 95 % ^b)	Valor p
Puntuación total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0.001 ^c
Puntuación de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Puntuación de JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a Metotrexato

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

^c Basado en el análisis de rango.

^d Estrechamiento del espacio articular.

En el ensayo de AR V, el daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio en la puntuación total de Sharp modificada (ver Tabla 10).

Tabla 10 Cambios medios radiográficos en la semana 52 en el ensayo de AR V

	MTX n = 257 (95% (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab n = 274 (95% (intervalo de confianza del 95 %)	Adalimumab /MTX n = 268 (95% (intervalo de confianza del 95 %)	Valor p ^a	Valor p ^a	Valor p ^a
Puntuación total de Sharp	5,7 (4.2-7.3)	3,0 (1.7-4.3)	1,3 (0.5-2.1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Puntuación de erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1.0-2.4)	0,8 (0.4-1.2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Puntuación de JSN	2,0 (1.2-2.8)	1,3 (0.5-2.1)	0,5 (0-1.0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Después de 52 y 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio desde el inicio en la puntuación total de Sharp modificada $\leq 0,5$) fue significativamente mayor con la terapia combinada de adalimumab /metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4 % y 33,5 % respectivamente, $p < 0,001$) y monoterapia con adalimumab (50,7 %, $p < 0,002$ y 44,5 %, $p < 0,001$ respectivamente).

En la extensión abierta del ensayo de AR V, el cambio medio desde el inicio en el año 10 en la puntuación total de Sharp modificada fue de 10,8, 9,2 y 3,9 en pacientes originalmente aleatorizados a monoterapia con metotrexato, monoterapia con adalimumab y terapia combinada de adalimumab /metotrexato, respectivamente. Las proporciones correspondientes de pacientes sin progresión radiográfica fueron 31,3 %, 23,7 % y 36,7 % respectivamente.

Calidad de vida y función física

La calidad de vida relacionada con la salud y la función física se evaluaron utilizando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) en los cuatro ensayos originales adecuados y bien controlados, que fue un criterio de valoración principal preestablecido en la semana 52 en el ensayo de AR III. Todas las dosis/esquemas de adalimumab en los cuatro ensayos mostraron una mejoría estadísticamente significativa mayor en el índice de discapacidad del HAQ desde el inicio hasta el mes 6 en comparación con placebo y en el ensayo de AR III se observó lo mismo en la semana 52. Los resultados del Cuestionario de salud de formato corto (SF 36) para todas las dosis/esquemas de adalimumab en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con puntuaciones del resumen de componentes físicos (PCS) estadísticamente significativas, así como puntuaciones del dominio del dolor y la vitalidad estadísticamente significativas para la dosis de 40 mg cada dos semanas. Se observó

una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante las puntuaciones de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas (FACIT), en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos de AR I, III, IV).

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

En el ensayo de AR V, la mejoría en el índice de discapacidad HAQ y el componente físico del SF36 mostraron una progresión mayor ($p < 0,001$) para la terapia combinada de adalimumab /metotrexato frente a monoterapia con metotrexato y monoterapia con adalimumab en la semana 52, que se mantuvo hasta la semana 104. Entre los 250 sujetos que completaron el ensayo de extensión abierto, las mejoras en la función física se mantuvieron durante 10 años de tratamiento.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Se evaluó adalimumab 40 mg cada dos semanas en 393 pacientes en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de 24 semanas de duración en pacientes con espondilitis anquilosante activa (puntuación media inicial de actividad de la enfermedad [Índice de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Setenta y nueve (20,1 %) pacientes fueron tratados concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y 37 (9,4 %) pacientes con glucocorticoides. El período ciego fue seguido por un período abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea durante hasta 28 semanas adicionales. Los sujetos ($n = 215$, 54,7 %) que no lograron alcanzar ASAS 20 en las semanas 12, 16 o 20 recibieron una dosis de escape temprana de adalimumab abierta de 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea y posteriormente fueron tratados como no respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo de EA I más amplio con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con adalimumab en comparación con placebo. Se observó una respuesta significativa por primera vez en la semana 2 y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 11).

**Tabla 11 Respuestas de eficacia en el ensayo de EA controlado con placebo –
Ensayo I, 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 %***
ASAS70		
Semana 2	0%	7 %**
Semana 12	5%	23 %***
Semana 24	8%	24 %***
BASDAI ^b 50		
Semana 2	4%	20 %***
Semana 12	16 %	45 %***
Semana 24	15%	42 %***

***, ** Estadísticamente significativo en $p < 0,001$, $< 0,01$ para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo en las semanas 2, 12 y 24.

^a Evaluaciones en la espondilitis anquilosante.

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

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

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

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

Ensayo de espAax-nr I

En el ensayo de espAax-nr I, se evaluó adalimumab 40 mg cada dos semanas en 185 pacientes en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con espAax-nr activa (la puntuación media inicial de actividad de la enfermedad [Índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI)] fue de 6,4 para los pacientes tratados con adalimumab y de 6,5 para los que recibieron placebo) que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a ≥ 1 AINE, o una contraindicación para los AINE.

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

Tabla 12 Respuesta de eficacia en el ensayo controlado con placebo de espAax-nr I

Respuesta doble ciego en la semana 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36 %***
ASAS 20	31%	52 %**
ASAS 5/6	6%	31 %***
Remisión parcial según ASAS	5%	16 %*
BASDAI ^b 50	15%	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1.0***
Enfermedad inactiva según ASDAS	4%	24 %***
PCR-us ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC de RM, las articulaciones sacroilíacas ^{d,i}	-0,6	-3.2**
SPARCC de RM, columna ^j	-0,2	-1.8**

^a Una evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis.

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

^c Puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante.

^d Cambio medio con respecto al valor inicial.

^e n = 91 placebo y n = 87 adalimumab.

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

^g n = 73 placebo y n = 70 adalimumab.

^h Consorcio de Investigación sobre Espondiloartritis de Canadá

ⁱ n = 84 placebo y adalimumab.

^j n = 82 placebo y n = 85 adalimumab.

***, **, * Estadísticamente significativo en $p < 0,001$, $< 0,01$, y $< 0,05$, respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

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

Inhibición de la inflamación.

La mejoría significativa de los signos de inflamación medidos mediante PCR-us y resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas y de la columna se mantuvo en los pacientes tratados con adalimumab hasta la semana 156 y la semana 104, respectivamente.

Calidad de vida y función física

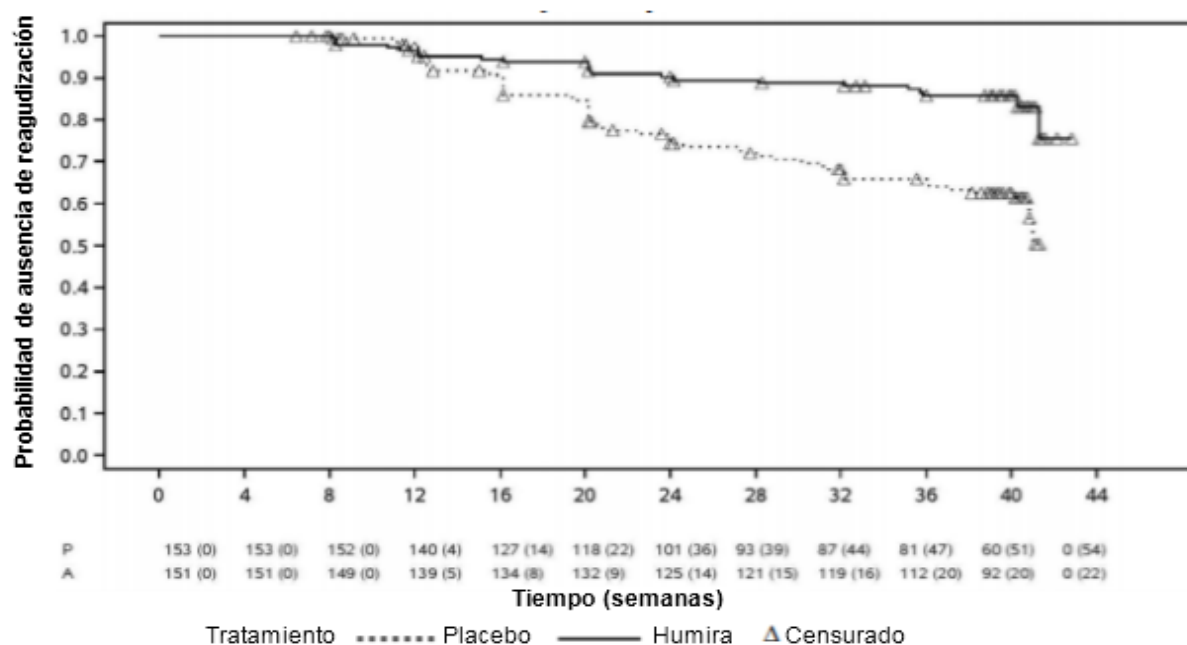
La calidad de vida relacionada con la salud y la función física se evaluaron mediante los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Adalimumab mostró una mejora estadísticamente significativamente mayor en la puntuación total del HAQ-S y en la puntuación del componente físico (PCS) del SF-36 desde el inicio hasta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

Ensayo de espAax-nr II

673 pacientes con espAax-nr activa (actividad basal media de la enfermedad [BASDAI] de 7,0) que tuvieron una respuesta inadecuada a ≥ 2 AINE, o una intolerancia o una contraindicación para los AINE se inscribieron en el período abierto del ensayo de espAax-nr II durante el cual recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas durante 28 semanas. Estos pacientes también tenían evidencia objetiva de inflamación en las articulaciones sacroilíacas o la columna vertebral en la resonancia magnética o PCR-us elevada. Pacientes que lograron una remisión sostenida durante al menos 12 semanas (N = 305) (ASDAS < 1,3 en las semanas 16, 20, 24 y 28) durante el período abierto fueron luego aleatorizados para recibir tratamiento continuo con adalimumab 40 mg cada dos semanas (N = 152) o placebo (N = 153) durante 40 semanas adicionales en un período doble ciego controlado con placebo (duración total del ensayo 68 semanas). A los sujetos que presentaron reagudizaciones durante el período doble ciego se les permitió una terapia de rescate con adalimumab 40 mg cada dos semanas durante al menos 12 semanas.

El criterio principal de valoración de eficacia fue la proporción de pacientes sin reagudizaciones en la semana 68 del ensayo. La reagudización se definió como ASDAS $\geq 2,1$ en dos visitas consecutivas con cuatro semanas de diferencia. Una mayor proporción de pacientes que recibieron adalimumab no presentó reagudización de la enfermedad durante el período doble ciego, en comparación con los que recibieron placebo (70,4 % frente a 47,1 %, $p < 0,001$) (Figura 1).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta la reagudización en el ensayo de espAax-nr II



SPC.057.1.00.01.03

Nota. P: Placebo (Número en riesgo (reagudización)); A: adalimumab (Número en riesgo (reagudización)).

Entre los 68 pacientes que presentaron reagudización en el grupo asignado a la retirada del tratamiento, 65 completaron 12 semanas de terapia de rescate con adalimumab, de los cuales 37 (56,9 %) recuperaron la remisión (ASDAS $p < 1,3$) después de 12 semanas de reiniciar el tratamiento abierto.

En la semana 68, los pacientes que recibieron tratamiento continuo con adalimumab mostraron una mejoría estadísticamente significativamente mayor de los signos y síntomas de espAax-nr activa en comparación con los pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante el período doble ciego del ensayo (Tabla 13).

Tabla 13 Respuesta de eficacia en el período controlado con placebo para el ensayo de espAax-nr II

Respuesta doble ciego en la semana 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 % ^{***}
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 % ^{***}
Remisión parcial según ASASa	26,8 %	42,1 % ^{**}
Enfermedad inactiva según ASDAS ^c	33,3 %	57,2 % ^{***}
Reagudización parcial	64,1 %	40,8 % ^{***}

^a Una evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis.

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

^c Puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante.

^d La reagudización parcial se define como ASDAS $\geq$ 1,3 pero $<$ 2,1 en 2 visitas consecutivas.

***, ** Estadísticamente significativo en $p < 0,001$ y $< 0,01$, respectivamente, para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

Artritis psoriásica

Se estudió adalimumab , 40 mg cada dos semanas, en pacientes con artritis psoriásica activa de moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo, los ensayos de PsA I y II. En el ensayo de PsA I con una duración de 24 semanas, se trató a 313 pacientes adultos que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y de estos, aproximadamente el 50 % estaban recibiendo metotrexato. En el ensayo de PsA II, de 12 semanas de duración, se trataron 100 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a la terapia con FAME. Al finalizar ambos ensayos, 383 pacientes se inscribieron en un ensayo de extensión abierta, en el que se administró 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

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

Tabla 14 Respuesta ACR en ensayos de artritis psoriásica controlados con placebo (porcentaje de pacientes)

	Ensayo de PsA I		Ensayo de PsA II	
Respuesta	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51
ACR20				
Semana 12	14%	58 %***	16 %	39 %*
Semana 24	15%	57 %***	N/A	N/A
ACR50				
Semana 12	4%	36 %***	2%	25 %***
Semana 24	6%	39 %***	N/A	N/A
ACR70				
Semana 12	1%	20 %***	0%	14% *
Semana 24	1%	23 %***	N/A	N/A

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

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

N/A: no aplicable.

Las respuestas ACR en el ensayo de PsA I fueron similares con y sin terapia concomitante con metotrexato. Las respuestas ACR se mantuvieron en el ensayo de extensión abierto hasta 136 semanas.

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

El tratamiento con adalimumab redujo la tasa de progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento placebo, medido por el cambio desde el inicio en mTSS (media $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ en el grupo placebo (en la semana 24) en comparación con $0,0 \pm 1,9$; (p< 0,001) en el grupo de adalimumab (en la semana 48).

En los sujetos tratados con adalimumab sin progresión radiográfica desde el inicio hasta la semana 48 (n = 102), el 84 % continuó sin mostrar progresión radiográfica durante 144 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con adalimumab demostraron una mejora estadísticamente significativa en la función física evaluada mediante HAQ y el Cuestionario de salud de formato corto (SF 36) en comparación con placebo en la semana 24. La mejora de la función física continuó durante la extensión abierta hasta la semana 136.

Se estudió la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (afectación del área corporal total (BSA) ≥ 10 % e Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI) ≥ 12 o ≥ 10) que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia en ensayos aleatorizados de doble ciego. El 73 % de los pacientes incluidos en los ensayos de psoriasis I y II habían recibido terapia sistémica o fototerapia previa. También se estudiaron la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave con psoriasis concomitante en manos y/o pies que eran candidatos para terapia sistémica en un ensayo aleatorizado doble ciego (Ensayo de psoriasis III).

El ensayo de psoriasis I (REVEAL) evaluó a 1.212 pacientes en tres períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis inicial de 80 mg seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de terapia, los pacientes que lograron al menos una respuesta PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % con respecto al valor inicial) ingresaron al período B y recibieron 40 mg de adalimumab abierto cada dos semanas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta $\geq$ PASI 75 en la semana 33 y que originalmente fueron aleatorizados a terapia activa en el período A, fueron realeatorizados en el período C para recibir 40 mg de adalimumab cada dos semanas o placebo durante 19 semanas adicionales. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI inicial media fue de 18,9 y la puntuación inicial de la Evaluación global del médico (PGA) varió de moderada (53 % de los sujetos incluidos) a grave (41 %) y muy grave (6 %).

El ensayo 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 MTX 7,5 mg y posteriormente aumentos de dosis hasta la semana 12, con una dosis máxima de 25 mg o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) durante 16 semanas. No hay datos disponibles que comparen adalimumab y MTX más allá de las 16 semanas de tratamiento. Los pacientes que recibieron MTX y lograron una respuesta $\geq$ PASI 50 en la semana 8 y/o 12 no recibieron aumentos de dosis adicionales. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI inicial media fue de 19,7 y la puntuación PGA inicial varió de leve (< 1 %) a moderada (48 %), a grave (46 %) a muy grave (6 %).

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

En los ensayos de psoriasis I y II, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 75 desde el inicio en la semana 16 (consulte las Tablas 15 y 16).

Tabla 15 Ensayo de Ps I (REVEAL): resultados de eficacia a las 16 semanas

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg cada dos semanas N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Clara/mínima	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta PASI 75 se calculó como tasa ajustada por el centro.

^bp< 0,001, adalimumab frente a placebo.

Tabla 16 Resultados de eficacia del ensayo de Ps II (CHAMPION) a las 16 semanas

	Placebo N=53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg cada dos semanas 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: Clara/mínima	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p< 0,001 adalimumab frente a placebo.

^b p< 0,001 adalimumab frente a metotrexato.

^c p< 0,01 adalimumab frente a placebo.

^d p< 0,05 adalimumab frente a metotrexato.

En el ensayo de psoriasis I, el 28 % de los pacientes que respondieron según PASI 75 y fueron reaseñados a placebo en la semana 33 en comparación con el 5 % que continuó con adalimumab, p< 0,001, experimentó una "pérdida de respuesta adecuada" (puntuación PASI después de la semana 33 y en o antes de la semana 52 que resultó en una respuesta < PASI 50 relativa al valor inicial con un aumento mínimo de 6 puntos en la puntuación PASI relativa a la semana 33). De los pacientes que perdieron la respuesta adecuada después de la reasignación aleatoria al placebo y que luego se inscribieron en el ensayo de extensión abierta, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de nuevo tratamiento, respectivamente.

Un total de 233 pacientes que respondieron al tratamiento con PASI 75 en las semanas 16 y 33 recibieron terapia continua con adalimumab durante 52 semanas en el ensayo de psoriasis I, y continuaron con adalimumab en el ensayo de extensión abierto. Las tasas de PASI 75 y PGA de respuesta clara o mínima en estos pacientes fueron del 74,7 % y del 59,0 %, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia abierta (un total de 160 semanas). En un análisis en el que todos los pacientes que abandonaron el

ensayo por eventos adversos o falta de eficacia, o que aumentaron la dosis, fueron considerados no respondedores, las tasas de PASI 75 y PGA de respuesta clara o mínima en estos pacientes fueron del 69,6 % y 55,7 %, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia abierta (un total de 160 semanas).

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retirada y retratamiento en un ensayo de extensión abierta. Durante el período de retirada, los síntomas de la psoriasis regresaron con el tiempo con un tiempo medio hasta la recaída (disminución a PGA moderada o peor) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes experimentó reaparición de los síntomas durante el período de abstinencia. Un total de 76,5 % (218/285) de los pacientes que ingresaron al período de retratamiento tuvieron una respuesta de PGA clara o mínima después de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si recayeron durante la abstinencia (69,1 % [123/178] y 88,8 % [95/107] para los pacientes que recayeron y que no recayeron durante el período de abstinencia, respectivamente). Se observó un perfil de seguridad similar durante el retratamiento que antes de la retirada.

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

En un ensayo de extensión abierta, en pacientes cuya dosis aumentó de 40 mg cada dos semanas a 40 mg semanales debido a una respuesta PASI inferior al 50 %, el 26,4 % (92/349) y el 37,8 % (132/349) de los pacientes alcanzaron una respuesta PASI 75 en las semanas 12 y 24, respectivamente.

El ensayo de psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 72 pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a grave y psoriasis en manos y/o pies. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la semana 16, una proporción estadísticamente significativamente mayor de pacientes que recibieron adalimumab alcanzaron una PGA de clara o casi clara para las manos y/o los pies en comparación con los pacientes que recibieron placebo (30,6 % frente a 4,3 %, respectivamente [P = 0,014]).

El ensayo de psoriasis IV 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 seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas, seguido de un tratamiento abierto con adalimumab durante 26 semanas adicionales. Las evaluaciones de la psoriasis ungueal incluyeron el Índice de gravedad de la psoriasis ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación global del médico de la psoriasis ungueal (PGA-F) y el Índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI) (ver Tabla 17). Adalimumab demostró un beneficio terapéutico en pacientes con psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA ≥ 10 % (60 % de los pacientes) y BSA < 10 % y ≥ 5 % (40 % de los pacientes)).

Tabla 17 Resultados de eficacia del ensayo de Ps IV a las 16, 26 y 52 semanas

Criterio de valoración	Semana 16		Semana 26		Semana 52
	Controlado con placebo		Controlado con placebo		Abierto
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg cada dos semanas N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg cada dos semanas N=109	Adalimumab 40 mg cada dos semanas N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F clara/mínima y ≥2 grados de mejora (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Porcentaje de cambio en el Índice total ungueal NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p< 0,001, Adalimumab frente a placebo.

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

Hidradenitis supurativa

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

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

El ensayo HS-II (PIONEER II) evaluó a 326 pacientes con 2 períodos de tratamiento. En el Período A, los pacientes recibieron placebo o adalimumab en una dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada semana a partir de la

semana 4 hasta la semana 11. El 19,3 % de los pacientes continuó con la terapia antibiótica oral inicial durante el ensayo. Después de 12 semanas de terapia, los pacientes que habían recibido adalimumab en el Período A fueron realeatorizados en el Período B a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg cada semana, adalimumab 40 mg cada dos semanas o placebo desde la Semana 12 a la Semana 35). Los pacientes que habían sido aleatorizados a recibir placebo en el Período A fueron asignados a recibir placebo en el Período B.

Los pacientes que participaron en los ensayos HS-I y HS-II fueron elegibles para inscribirse en un ensayo de extensión abierta en el que se administró adalimumab 40 mg cada semana. La exposición media en toda la población tratada con adalimumab fue de 762 días. A lo largo de los 3 ensayos, los pacientes realizaron un tratamiento con antisépticos tópico diariamente.

Respuesta clínica

La reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de los abscesos y las fístulas drenantes se evaluó utilizando la Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR; al menos una reducción del 50 % en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios sin aumento en el recuento de abscesos y sin aumento en el recuento de fístulas drenantes en relación con el valor inicial). La reducción del dolor cutáneo relacionado con HS se evaluó utilizando una escala de calificación numérica en pacientes que ingresaron al ensayo con una puntuación inicial de referencia de 3 o más en una escala de 11 puntos.

En la semana 12, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab frente a placebo alcanzaron HiSCR. En la semana 12, una proporción significativamente mayor de pacientes en el ensayo HS-II experimentaron una disminución clínicamente relevante del dolor cutáneo relacionado con HS (ver Tabla 18). Los pacientes tratados con adalimumab tuvieron un riesgo significativamente reducido de reagudización de la enfermedad durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

Tabla 18: Resultados de eficacia a las 12 semanas, ensayos de HS I y II

	Ensayo de HS I		Ensayo de HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg cada semana	Placebo	Adalimumab 40 mg cada semana
Respuesta clínica en 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 % de reducción del dolor en la piel ^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 frente a placebo.

^a Entre todos los pacientes aleatorizados.

^b Entre pacientes con una evaluación inicial del dolor cutáneo relacionado con HS ≥ 3, según una escala de calificación numérica de 0 a 10; 0: sin dolor cutáneo, 10: dolor cutáneo tan intenso como se puede imaginar.

El tratamiento con adalimumab 40 mg cada semana redujo significativamente el riesgo de empeoramiento de los abscesos y fístulas drenantes. Aproximadamente el doble de la proporción de pacientes del grupo placebo en las primeras 12 semanas de los ensayos de HS-I y HS-II, en comparación con aquellos del grupo de adalimumab, experimentaron empeoramiento de los abscesos (23,0 % frente a 11,4 %, respectivamente) y de las fístulas drenantes (30,0 % frente a 13,9 %, respectivamente).

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

En pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal en la semana 12, la tasa de HiSCR en la semana 36 fue mayor en los pacientes que continuaron con adalimumab semanalmente que en los pacientes en los que la frecuencia de dosificación se redujo a una semana de por medio o en los que se retiró el tratamiento (ver Tabla 19).

Tabla 19: Proporción de pacientes^a que alcanzaron HiSCR^b en las semanas 24 y 36 después de la reasignación del tratamiento de adalimumab semanal en la semana 12

	Placebo (retirada del tratamiento) N = 73	Adalimumab 40 mg cada dos semanas N = 70	Adalimumab 40 mg cada semana 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 Los pacientes que cumplieron con los criterios especificados en el protocolo para pérdida de respuesta o ninguna mejoría tuvieron que abandonar los ensayos y fueron contabilizados como no respondedores.

Entre los pacientes que respondieron al menos parcialmente en la semana 12 y que recibieron terapia semanal continua con adalimumab, la tasa de HiSCR en la semana 48 fue del 68,3 % y en la semana 96 fue del 65,1 %. El tratamiento a largo plazo con adalimumab 40 mg semanal durante 96 semanas no identificó nuevos hallazgos de seguridad.

Entre los pacientes cuyo tratamiento con adalimumab se retiró en la semana 12 en los ensayos de HS-I y HS-II, la tasa de HiSCR 12 semanas después de la readministración de adalimumab 40 mg semanalmente volvió a niveles similares a los observados antes de la retirada (56,0 %).

Enfermedad de Crohn

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en más de 1500 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave activa (índice de actividad de la enfermedad de

Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores y el 80 % de los pacientes continuaron recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

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

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

En la Tabla 20 se presentan las tasas de inducción en la remisión y respuesta del ensayo de EC I y del ensayo de EC II.

Tabla 20 Inducción de remisión clínica y respuesta (porcentaje de pacientes)

	Ensayo de EC I: pacientes sin tratamiento previo con infliximab			Ensayo de EC II: pacientes con experiencia en tratamiento 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 (CR100)	24%	37%	49 %**	25%	38 %**

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

* p < 0,001.

** p < 0,01.

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

En el ensayo de EC III, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes estaban en respuesta clínica y fueron evaluados en el análisis primario. De aquellos que respondieron clínicamente en la semana 4, el 48 % había estado expuesto previamente a otros antagonistas del TNF. El mantenimiento de la remisión y las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 22. Los resultados de la remisión clínica se mantuvieron relativamente constantes independientemente de la exposición previa al antagonista del TNF.

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

Tabla 21 Mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta (porcentaje de pacientes)

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

* $g < 0,001$ para comparaciones por pares de proporciones de adalimumab frente a placebo.

** $p < 0,02$ para comparaciones por pares de proporciones de adalimumab frente a placebo.

^a De los que recibieron corticosteroides al inicio del ensayo.

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43 % de los pacientes de mantenimiento con adalimumab respondieron en la semana 12, en comparación con el 30 % de los pacientes de mantenimiento con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 presentan efectos favorables de una terapia de mantenimiento continua hasta la semana 12. El tratamiento continuado más allá de las 12 semanas no produjo significativamente más respuestas (ver sección 4.2).

Se realizó un seguimiento de 117/276 pacientes del ensayo de EC I y 272/777 pacientes de los ensayos de EC II y III durante al menos 3 años de terapia abierta con adalimumab. 88 y 189 pacientes, respectivamente, continuaron en remisión clínica. La respuesta clínica (CR-100) se mantuvo en 102 y 233 pacientes, respectivamente.

Calidad de vida

En el ensayo de EC I y el ensayo de EC II, se logró una mejora estadísticamente significativa en la puntuación total del cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal específica de la enfermedad (IBDQ) en la semana 4 en pacientes aleatorizados a adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg en comparación con placebo y también se observó en las semanas 26 y 56 en el ensayo de EC III entre los grupos de tratamiento con adalimumab en comparación con el grupo placebo.

Colitis ulcerosa

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

En el ensayo UC-I, 390 pacientes sin tratamiento previo con antagonistas del TNF fueron aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 2, 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 80 mg en la semana 2, u 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 133 40 mg en la semana 2. Después de la semana 2, los pacientes de ambos grupos de adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas. Remisión clínica (definida como puntuación Mayo ≤ 2 sin subpuntuación) > 1) se evaluó en la semana 8.

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

Los pacientes inducidos con 160/80 mg de adalimumab alcanzaron una remisión clínica frente a placebo en la semana 8 en porcentajes estadísticamente significativamente mayores en el ensayo UC-I (18 % frente a 9 % respectivamente, $p = 0,031$) y el ensayo UC-II (17 % frente a 9 % respectivamente, $p = 0,019$). En el ensayo UC-II, entre los tratados con adalimumab que estaban en remisión en la semana 8, 21/41 (51 %) estaban en remisión en la semana 52.

Los resultados de la población general del ensayo UC-II se muestran en la Tabla 22.

**Tabla 22 Respuesta, remisión y curación de la mucosa en el ensayo UC-II
(porcentaje de pacientes)**

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

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

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

*p < 0,05 para la comparación de proporciones por pares de adalimumab *frente a* placebo.

**p < 0,001 para la comparación de proporciones por pares de adalimumab *frente a* placebo.

^a De los que recibieron corticosteroides al inicio del ensayo.

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

Aproximadamente el 40 % de los pacientes del ensayo UC-II habían fracasado en el tratamiento anti-TNF previo con infliximab. La eficacia de adalimumab en estos pacientes fue reducida en comparación con la de los pacientes sin tratamiento anti-TNF. Entre los pacientes que no habían respondido al tratamiento anti-TNF previo, la remisión en la semana 52 se logró en el 3 % con placebo y en el 10 % con adalimumab.

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

Tasas de hospitalización

Durante las 52 semanas de los ensayos UC-I y UC-II, se observaron tasas más bajas de hospitalizaciones por todas las causas y de hospitalizaciones relacionadas con CU en el grupo tratado con adalimumab en comparación con el grupo placebo. El número de hospitalizaciones por todas las causas en el grupo de tratamiento con adalimumab fue de

0,18 por año-paciente *frente a* 0,26 por año-paciente en el grupo placebo y las cifras correspondientes para las hospitalizaciones relacionadas con CU fueron de 0,12 por año-paciente *frente a* 0,22 por año-paciente.

Calidad de vida

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

Uveítis

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

En el ensayo de UV I se evaluaron 217 pacientes con uveítis activa a pesar del tratamiento con corticosteroides (prednisona oral a dosis de 10 a 60 mg/día). Todos los pacientes recibieron una dosis estandarizada de prednisona de 60 mg/día durante 2 semanas al inicio del ensayo, seguida de un programa de reducción obligatoria, con suspensión completa de los corticosteroides en la semana 15.

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

El criterio principal de valoración de eficacia en ambos ensayos fue el "tiempo hasta el fracaso del tratamiento". El fracaso del tratamiento se definió por un resultado de múltiples componentes basado en lesiones vasculares inflamatorias de la retina y/o coriorretinianas, grado de células de la cámara anterior (CA), grado de opacidad vítrea (VH) y agudeza visual mejor corregida (BCVA).

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

Respuesta clínica

Los resultados de ambos ensayos demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracaso del tratamiento en pacientes tratados con adalimumab frente a pacientes que recibieron placebo (véase la Tabla 23). Ambos ensayos demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab sobre la tasa de fracaso del tratamiento frente al placebo (véase la Figura 2).

Tabla 23 Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en los ensayos de UV I y UV II

Análisis	N	Fracaso	Tiempo medio hasta el fracaso	HR^a	IC 95 % para HR^a	Valor P^b
Tratamie		N (%)				

nto			(meses)			
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento en la semana 6 o después en el ensayo de 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 transcurrido hasta el fracaso del tratamiento en la semana 2 o después en el ensayo de UV II						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

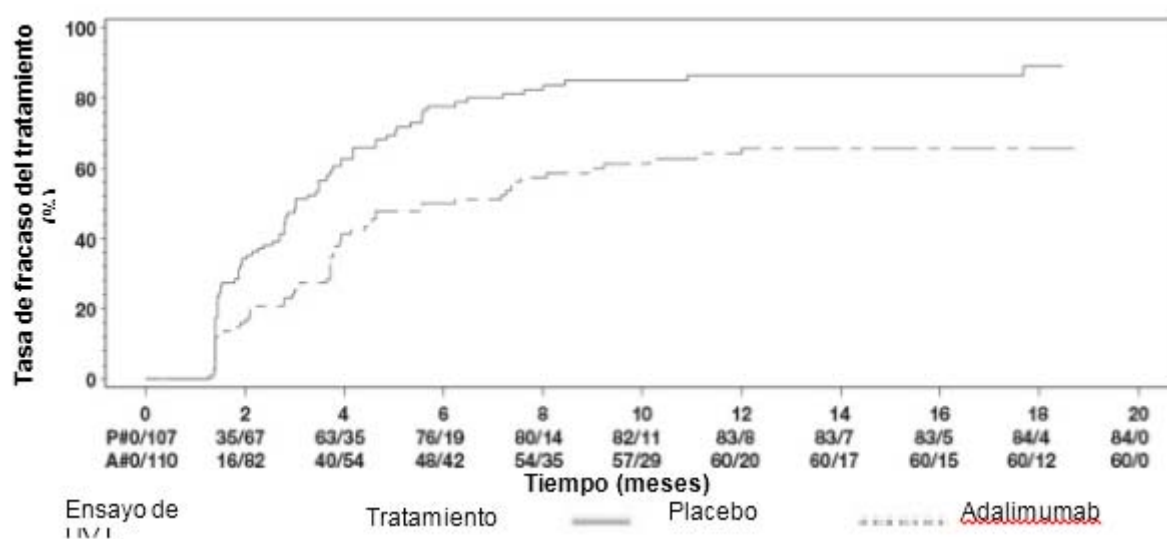
Nota: El fracaso del tratamiento en la semana 6 o después (ensayo de UV I), o en la semana 2 o después (ensayo de UV II), se contabilizó como evento. Los abandonos debidos a razones distintas al fracaso del tratamiento fueron censurados en el momento del abandono.

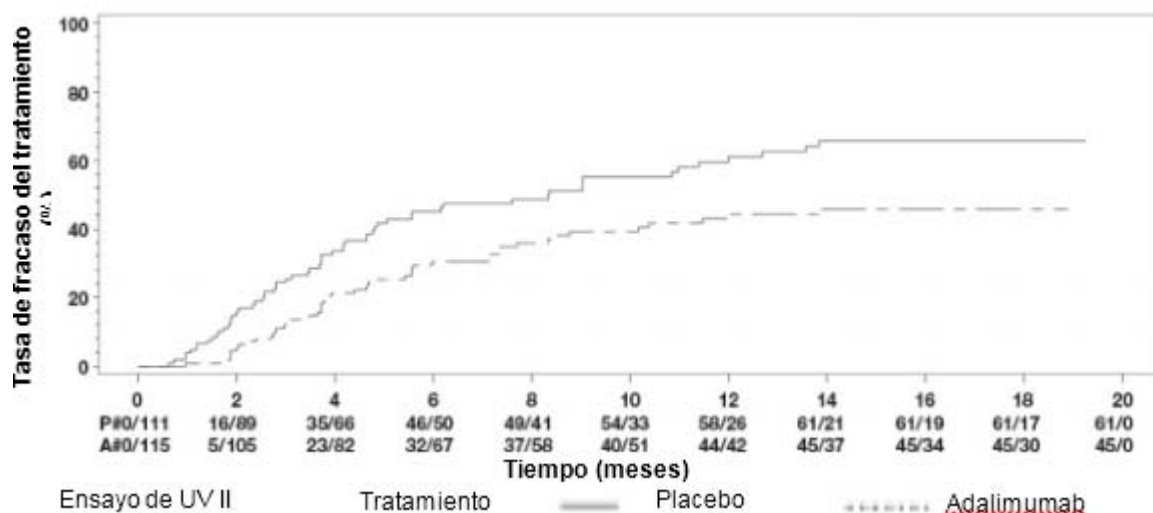
^a HR de adalimumab frente a placebo a partir de una regresión de riesgos proporcionales con el tratamiento como factor.

^b Valor *P* bilateral de la prueba de log-rank.

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

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





Nota: P#: Placebo (Número de eventos/Número en riesgo); A#: Adalimumab (Número de eventos/Número en riesgo).

En el ensayo de UV I se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de adalimumab frente a placebo para cada componente del fracaso del tratamiento. En el ensayo de UV II, se observaron diferencias estadísticamente significativas solo para la agudeza visual, pero los demás componentes fueron numéricamente a favor de adalimumab.

De los 424 sujetos incluidos en la extensión a largo plazo no controlada de los ensayos de UV I y UV II, 60 sujetos fueron considerados no elegibles (por ejemplo, desarrollaron complicaciones secundarias a retinopatía diabética, debido a cirugía de cataratas o vitrectomía) y fueron excluidos del análisis primario de eficacia. De los 364 pacientes restantes, 269 (74 %) pacientes evaluables alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Con base en el enfoque de datos observados, 216 (80,3 %) estaban en quiescencia (sin lesiones inflamatorias activas, grado de células CA $\leq$ 0,5+, grado de VH $\leq$ 0,5+) con una dosis concomitante de esteroides $\leq$ 7,5 mg por día, y 178 (66,2 %) estaban en quiescencia sin esteroides. La BCVA mejoró o se mantuvo (< 5 letras de deterioro) en el 88,6 % de los ojos en la semana 78. Los datos posteriores a la semana 78 fueron generalmente consistentes con estos resultados, pero el número de sujetos inscritos disminuyó después de este tiempo. En general, entre los pacientes que abandonaron el ensayo, el 18% lo hizo debido a eventos adversos y el 8% debido a una respuesta insuficiente al tratamiento con adalimumab.

Calidad de vida

Los resultados informados por los pacientes con respecto al funcionamiento relacionado con la visión se midieron en ambos ensayos clínicos, utilizando NEI VFQ-25. El adalimumab resultó numéricamente favorable en la mayoría de las subpuntuaciones, con diferencias medias estadísticamente significativas para la visión general, el dolor ocular, la visión de cerca, la salud mental y la puntuación total en el ensayo de UV I, y para la visión general y la salud mental en el ensayo de UV II. Los efectos relacionados con la visión no favorecieron numéricamente al adalimumab en la visión del color en el ensayo de UV I, ni en la visión del color, la visión periférica y la visión de cerca en el ensayo UV II.

Inmunogenicidad

La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un mayor aclaramiento y una menor eficacia de adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la aparición de eventos adversos.

A los pacientes de los ensayos de artritis reumatoide I, II y III se les realizaron pruebas en múltiples momentos para detectar anticuerpos anti-adalimumab durante un período de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en el 5,5 % (58/1053) de los pacientes tratados con adalimumab, en comparación con el 0,5 % (2/370) con placebo. En pacientes que no recibieron metotrexato concomitante, la incidencia fue del 12,4 %, en comparación con el 0,6 % cuando se utilizó adalimumab como complemento al metotrexato.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en el 15,8 % (27/171) de los pacientes tratados con adalimumab. En pacientes que no recibieron metotrexato concomitante, la incidencia fue del 25,6 % (22/86) en comparación con el 5,9 % (5/85) cuando se utilizó adalimumab como complemento al metotrexato. En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 < 4 años o de 4 años o más con un peso < 15 kg se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en el 7 % (1/15) de los pacientes, y un paciente estaba recibiendo metotrexato concomitante.

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

En pacientes con artritis psoriásica, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 38/376 sujetos (10 %) tratados con adalimumab. En pacientes que no recibieron metotrexato concomitante, la incidencia fue del 13,5 % (24/178 sujetos), en comparación con el 7 % (14 de 198 sujetos) cuando se utilizó adalimumab como complemento al metotrexato.

En pacientes con espondilitis anquilosante se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 17/204 sujetos (8,3 %) tratados con adalimumab. En pacientes que no recibieron metotrexato concomitante, la incidencia fue de 16/185 (8,6 %), en comparación con 1/19 (5,3 %) cuando se utilizó adalimumab como complemento al metotrexato.

En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 8/152 sujetos (5,3 %) que fueron tratados de forma continua con adalimumab.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7/269 sujetos (2,6 %) y en 19/487 sujetos (3,9 %) con colitis ulcerosa.

En pacientes adultos con psoriasis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 77/920 sujetos (8,4 %) tratados con monoterapia con adalimumab.

En pacientes adultos con psoriasis en placas que recibieron monoterapia con adalimumab a largo plazo y que participaron en un ensayo de retirada y retratamiento, la

tasa de anticuerpos contra adalimumab después del retratamiento (11 de 482 sujetos, 2,3 %) fue similar a la tasa observada antes de la retirada (11 de 590 sujetos, 1,9 %).

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

En pacientes con hidradenitis supurativa de moderada a grave, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 10/99 sujetos (10,1 %) tratados con adalimumab.

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

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

En pacientes con colitis ulcerosa pediátrica de actividad moderada a grave, la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab en pacientes que recibieron adalimumab fue del 3 %.

Dado que los análisis de inmunogenicidad son específicos del producto, no es adecuada la comparación de las tasas de anticuerpos con las de otros productos.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

AIJp I

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En la fase de inicio abierta (OL LI), los pacientes se estratificaron en dos grupos: tratados con MTX (metotrexato) o no tratados con MTX. Los pacientes que estaban en el estrato sin MTX no habían recibido MTX o lo habían retirado al menos dos semanas antes de la administración del medicamento del ensayo. Los pacientes permanecieron con dosis estables de AINE y/o prednisona ($\leq 0,2$ mg/kg/día o 10 mg/día como máximo). En la fase OL LI, todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de Dalibra cada dos semanas durante 16 semanas. La distribución de los pacientes por edad y dosis mínima, mediana y máxima recibidas durante la fase de LI OL se presenta en la Tabla 24.

Tabla 24 Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida durante la fase OL LI

Grupo de edad	Número de pacientes al inicio del ensayo, n (%)	Dosis mínima, mediana y máxima
4 a 7 años	31 (18,1)	10, 20 y 25 mg
8 a 12 años	71 (41,5)	20, 25 y 40 mg
13 a 17 años	69 (40,4)	25, 40 y 40 mg

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

Tabla 25 Respuestas del ACR Ped. 30 en el ensayo de AIJ

Estrato	MTX	Sin MTX		
Fase				
OL-LI, 16 semanas				
Respuesta del ACR Ped. 30 (n/N)	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)		
Resultados de eficacia				
Doble ciego, 32 semanas	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
La enfermedad se agrava al final de las 32 semanas ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4 % (20/28) _c
Tiempo medio hasta la reagudización de la enfermedad	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

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

^bp = 0,015.

°p = 0,031.

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

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

AIJp II

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluó en un ensayo multicéntrico abierto en 32 niños (2– < 4 años de edad o 4 años o más con un peso < 15 kg) con artritis idiopática juvenil poliarticular de actividad moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de superficie corporal (BSA) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg cada dos semanas como dosis única mediante inyección subcutánea durante al menos 24 semanas. Durante el ensayo, la mayoría de los sujetos utilizaron MTX concomitantemente, y menos sujetos informaron el uso de corticosteroides o AINE.

En la semana 12 y la semana 24, la respuesta de ACR Ped. 30 fue del 93,5 % y del 90,0 %, respectivamente, utilizando el enfoque de datos observados. Las proporciones de sujetos con ACR Ped. 50/70/90 en la semana 12 y la semana 24 fueron 90,3 %/61,3 %/38,7 % y 83,3 %/73,3 %/36,7 %, respectivamente. Entre los que respondieron (ACR pediátrico 30) en la semana 24 (n = 27 de 30 pacientes), las respuestas ACR pediátrico 30 se mantuvieron hasta 60 semanas en la fase OLE en pacientes que recibieron adalimumab durante este período de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Artritis relacionada con entesitis

La seguridad y eficacia de adalimumab se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis moderada relacionada con entesitis. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 24 mg/m² de superficie corporal (BSA) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg, o placebo cada dos semanas durante 12 semanas. El período doble ciego es seguido por un período abierto (OL) durante el cual los pacientes recibieron 24 mg/m² de BSA de adalimumab hasta un máximo de 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea durante hasta 192 semanas adicionales. El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual desde el inicio hasta la semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (hinchazón no debida a deformidad o articulaciones con pérdida de movimiento más dolor y/o sensibilidad), que se logró con una disminución porcentual media de -62,6 % (cambio porcentual medio -88,9 %) en pacientes del grupo de adalimumab en comparación con -11,6 % (cambio porcentual medio -50,0 %) en pacientes del grupo placebo. La mejoría en el número de articulaciones activas con artritis se mantuvo durante el período OL hasta la semana 156 para los 26 de los 31 (84 %) pacientes del grupo de adalimumab que permanecieron en el ensayo. Aunque no es estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes demostraron una mejoría clínica en los criterios de valoración secundarios, como el número de sitios de entesitis, el recuento de

articulaciones dolorosas (TJC), el recuento de articulaciones inflamadas (SJC), la respuesta ACR pediátrico 50 y la respuesta ACR pediátrico 70.

Psoriasis en placas pediátrica

La eficacia de adalimumab se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de 114 pacientes pediátricos a partir de 4 años de edad con psoriasis en placas crónica grave (definida por PGA ≥ 4 o afectación de BSA $> 20\%$ o afectación de BSA $> 10\%$ con lesiones muy gruesas o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con afectación clínicamente relevante de la cara, los genitales o las manos y los pies) que no se controlaron adecuadamente con terapia tópica y helioterapia o fototerapia.

Los pacientes recibieron adalimumab 0,8 mg/kg cada dos semanas (hasta 40 mg), 0,4 mg/kg cada dos semanas (hasta 20 mg) o metotrexato 0,1–0,4 mg/kg semanalmente (hasta 25 mg). En la semana 16, más pacientes aleatorizados a adalimumab 0,8 mg/kg tuvieron respuestas de eficacia positivas (p. ej., PASI 75) que los aleatorizados a 0,4 mg/kg cada dos semanas o MTX.

Tabla 26: Resultados de eficacia de la psoriasis en placas pediátrica a las 16 semanas

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg cada dos semanas N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Claro/mínimo ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX: metotrexato.

^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX.

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg frente a MTX.

Los pacientes que alcanzaron PASI 75 y PGA clara o mínima fueron retirados del tratamiento durante hasta 36 semanas y fueron monitoreados para detectar pérdida de control de la enfermedad (es decir, un empeoramiento de PGA de al menos 2 grados). Luego, los pacientes fueron tratados nuevamente con adalimumab 0,8 mg/kg cada dos semanas durante 16 semanas adicionales y las tasas de respuesta observadas durante el nuevo tratamiento fueron similares al período doble ciego anterior: respuesta PASI 75 del 78,9 % (15 de 19 sujetos) y PGA clara o mínima del 52,6 % (10 de 19 sujetos).

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

Hidradenitis supurativa de adolescentes

No existen ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia de adalimumab para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice basándose en la eficacia demostrada y la relación exposición-respuesta en pacientes adultos con HS y la probabilidad de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y los efectos del medicamento sean sustancialmente similares a los de los adultos en los mismos niveles de exposición. La seguridad de la dosis recomendada de adalimumab en la población adolescente con HS se basa en el perfil de seguridad de indicaciones

cruzadas de adalimumab tanto en pacientes adultos como pediátricos en dosis similares o más frecuentes (ver sección 5.2).

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

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

En la semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento de dosis baja o dosis estándar, como se muestra en la Tabla 27.

Tabla 27 Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis baja	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg cada dos semanas	20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg	20 mg cada dos semanas	40 mg cada dos semanas

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y respuesta clínica (definida como una reducción en la puntuación PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio) se presentan en la Tabla 28. Las tasas de interrupción del tratamiento con corticosteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 29.

Tabla 28 Ensayo de EC pediátrico: remisión clínica y respuesta PCDAI

	Dosis estándar de 40/20 mg cada dos semanas N = 93	Dosis baja de 20/10 mg cada dos semanas 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 de dosis estándar frente a dosis baja.

Tabla 29 Ensayo de EC pediátrico
Suspensión de corticosteroides o inmunomoduladores y remisión de la fístula

	Dosis estándar de 40/20 mg cada dos semanas	Dosis baja de 20/10 mg cada dos semanas	Valor p¹
Corticosteroides discontinuados	N = 33	N = 38	
Semana 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Semana 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Interrupción de inmunomoduladores²	N=60	(n=57)	
Semana 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisión de la fístula³	N=15	N=21	
Semana 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Semana 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Valor p para comparación de dosis estándar frente a dosis baja.

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

³ definido como el cierre de todas las fístulas que drenaban al inicio del ensayo durante al menos 2 visitas consecutivas posteriores al inicio del ensayo.

Se observaron aumentos estadísticamente significativos (mejora) desde el inicio hasta la semana 26 y 52 en el índice de masa corporal y la tasa de crecimiento para ambos grupos de tratamiento.

También se observaron mejoras estadística y clínicamente significativas con respecto al valor inicial en ambos grupos de tratamiento en los parámetros de calidad de vida (incluido IMPACT III).

Cien pacientes (n = 100) del ensayo pediátrico de EC continuaron en un ensayo de extensión a largo plazo abierto. Después de 5 años de terapia con adalimumab, el 74,0 % (37/50) de los 50 pacientes que permanecieron en el ensayo continuaron en remisión clínica y el 92,0 % (46/50) de los pacientes continuaron en respuesta clínica según PCDAI.

Colitis ulcerosa pediátrica

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

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

En la semana 8, 62 pacientes que demostraron una respuesta clínica según la puntuación parcial de Mayo (PMS; definido como una disminución en el PMS $\geq$ 2 puntos y $\geq$ 30 % desde el inicio) fueron aleatorizados de manera igualitaria para recibir un tratamiento de mantenimiento doble ciego con Dalibra en una dosis de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, o una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas. Antes de una modificación del diseño del ensayo, 12 pacientes adicionales que demostraron respuesta clínica según PMS fueron aleatorizados para recibir placebo, pero no fueron incluidos en el análisis confirmatorio de eficacia.

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

Los pacientes que cumplieron los criterios de reagudización de la enfermedad en la semana 12 o después fueron aleatorizados para recibir una dosis de reinducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) o una dosis de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) y continuaron recibiendo su respectivo régimen de dosis de mantenimiento posteriormente.

Resultados de eficacia

Los criterios de valoración coprincipales del ensayo fueron la remisión clínica según PMS (definida como $PMS \leq 2$ y ninguna subpuntuación individual > 1) en la semana 8 y remisión clínica según FMS (puntuación de Mayo completa) (definido como una puntuación de Mayo ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual > 1) en la semana 52 en pacientes que alcanzaron respuesta clínica según PMS en la semana 8.

Las tasas de remisión clínica por PMS en la semana 8 para los pacientes de cada uno de los grupos de inducción doble ciego de Dalibra se presentan en la Tabla 30.

Tabla 30: Remisión clínica por PMS a las 8 semanas

	Adalimumab^a Máximo de 160 mg por semana 0 / Placebo en la semana 1 N=30	Adalimumab^{b,c} Máximo de 160 mg por semana 0 y 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 la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

^c No incluye la dosis de inducción abierta de Dalibra 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

Nota 1: Ambos grupos de inducción recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en la semana 4 y la semana 6.

Nota 2: Los pacientes con valores faltantes en la semana 8 se consideraron como que no cumplieron con el criterio de valoración.

En la semana 52, remisión clínica por FMS en los respondedores de la semana 8, respuesta clínica por FMS (definida como una disminución de la puntuación de Mayo ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ con respecto al inicio) en los respondedores de la semana 8, curación de la mucosa (definida como una subpuntuación de la endoscopia de Mayo ≤ 1) en los respondedores de la semana 8, remisión clínica por FMS en los remitentes de la semana 8, y la proporción de sujetos en remisión libre de corticosteroides por FMS en la semana 8 respondedores se evaluaron en pacientes que recibieron Dalibra a las dosis de mantenimiento doble ciego máxima de 40 mg cada dos semanas (0,6 mg/kg) y máxima de 40 mg cada semana (0,6 mg/kg) (Tabla 31).

Tabla 31: Resultados de eficacia a las 52 semanas

	Adalimumab^a Máximo de 40 mg cada dos semanas N=31	Adalimumab^b Máximo de 40 mg cada semana N=31
Remisión clínica en los respondedores por PMS en	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)

la semana 8		
Respuesta clínica en los respondedores por PMS en la semana 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Curación de las mucosas en los respondedores por PMS en la semana 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Remisión clínica en los remitentes por PMS en la semana 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisión libre de corticosteroides en los respondedores por PMS en la semana 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Dalibra 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas.

^b Dalibra 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana.

^c En pacientes que reciben corticosteroides concomitantes al inicio.

Nota: Los pacientes con valores ausentes en la semana 52 o que fueron aleatorizados para recibir un tratamiento de reinducción o de mantenimiento se consideraron no respondedores para los criterios de valoración de la semana 52.

Los criterios de valoración de eficacia exploratoria adicionales incluyeron la respuesta clínica según el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) (definido como una disminución en el PUCAI ≥ 20 puntos desde el inicio) y la remisión clínica según el PUCAI (definido como PUCAI < 10) en la semana 8 y la semana 52 (Tabla 32).

Tabla 32: Resultados de los puntos finales exploratorios por 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 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 cada dos semanas N=31	Adalimumab^e Máximo de 40 mg cada semana N=31
Remisión clínica según PUCAI en respondedores por PMS en la semana 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Respuesta clínica según PUCAI en respondedores por PMS en la semana 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Dalibra 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 Dalibra 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

^c No incluye la dosis de inducción abierta de Dalibra 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2.

^d Dalibra 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas.

^e Dalibra 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: Los pacientes con valores faltantes en la semana 8 se consideraron como que no cumplieron con el criterio de valoración.

Nota 3: Los pacientes con valores faltantes en la semana 52 o que fueron aleatorizados para recibir tratamiento de reinducción o mantenimiento se consideraron no respondedores para los criterios de valoración de la semana 52.

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

Calidad de vida

Se observaron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en las puntuaciones IMPACT III y en el Índice de Productividad Laboral y Deterioro de la Actividad (WPAI) del cuidador para los grupos tratados con adalimumab.

Se observaron aumentos clínicamente significativos (mejora) desde el valor inicial en la tasa de crecimiento para los grupos tratados con adalimumab, y aumentos clínicamente significativos (mejora) desde el valor inicial en el índice de masa corporal para los sujetos con la dosis de mantenimiento alta de un máximo de 40 mg (0,6 mg/kg) por semana.

Uveítis pediátrica

La seguridad y eficacia de Dalibra se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de 90 pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad con uveítis anterior no infecciosa asociada a artritis idiopática juvenil activa que eran refractarios a un tratamiento de al menos 12 semanas con metotrexato. Los pacientes recibieron placebo

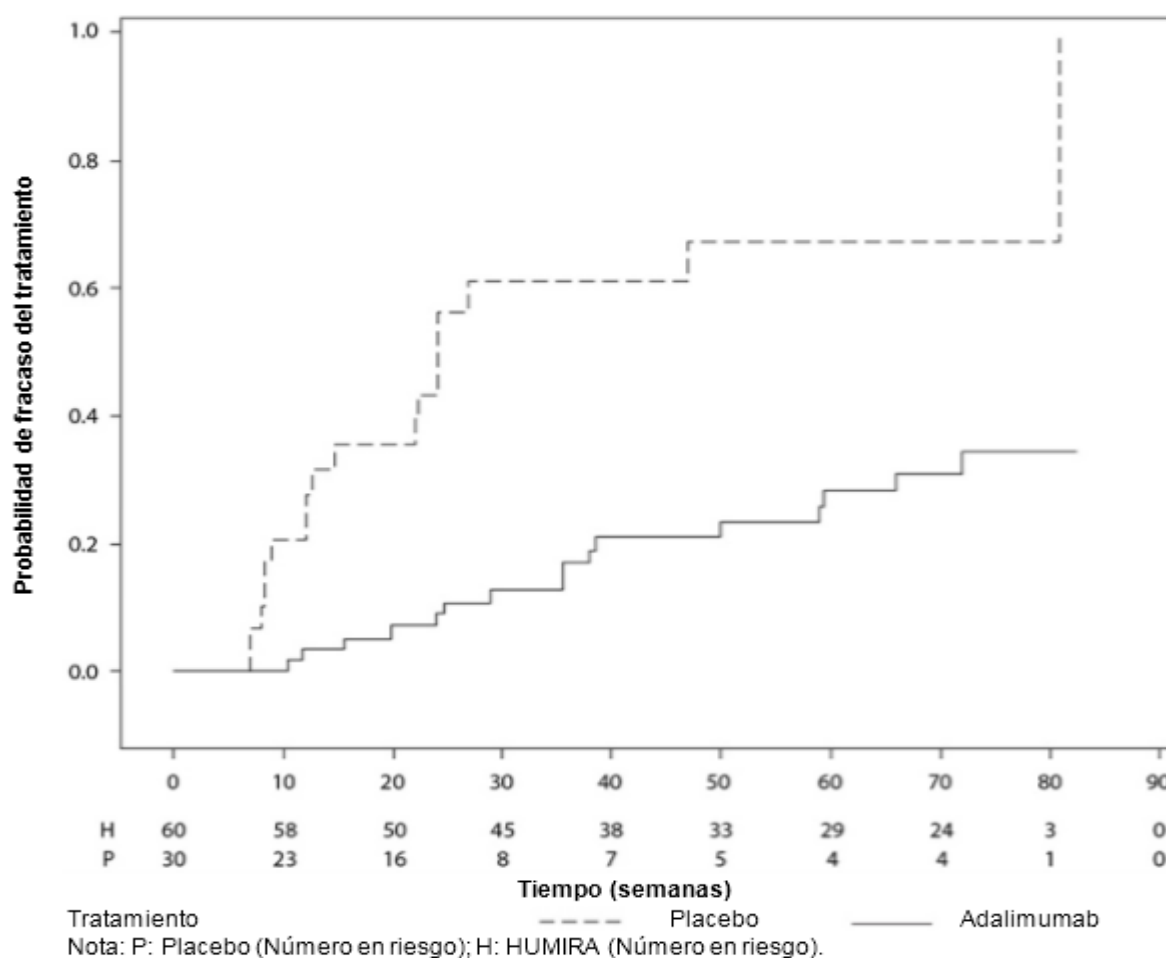
o 20 mg de adalimumab (si < 30 kg) o 40 mg de adalimumab (si ≥ 30 kg) cada dos semanas en combinación con su dosis inicial de metotrexato.

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

Respuesta clínica

Adalimumab retrasó significativamente el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, en comparación con placebo (ver Figura 3, $P < 0,0001$ de la prueba de log-rank). El tiempo medio hasta el fracaso del tratamiento fue de 24,1 semanas para los sujetos tratados con placebo, mientras que el tiempo medio hasta el fracaso del tratamiento no fue estimable para los sujetos tratados con adalimumab porque menos de la mitad de estos sujetos experimentaron un fracaso del tratamiento. Adalimumab redujo significativamente el riesgo de fracaso del tratamiento en un 75 % en comparación con placebo, como lo demuestra el índice de riesgo (HR = 0,25 [IC del 95%: 0,12, 0,49]).

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



Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción y distribución:

Después de la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, la absorción y distribución de adalimumab fue lenta, y las concentraciones séricas máximas se alcanzaron aproximadamente 5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio de adalimumab estimada a partir de tres ensayos después de una dosis subcutánea única de 40 mg fue del 64 %. Después de dosis intravenosas únicas que oscilaron entre 0,25 y 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Después de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), los aclaramientos variaron de 11 a 15 mL/hora, el volumen de distribución (Vss) varió de 5 a 6 litros y la vida media de la fase terminal fue de aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial de varios pacientes con artritis reumatoide variaron entre el 31 y el 96 % de las del suero.

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

Después de la administración de 24 mg/m² (máximo de 40 mg) por vía subcutánea cada dos semanas a pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) de 4 a 17 años, la concentración sérica media en estado estacionario (valores medidos entre la semana 20 y la 48) de adalimumab fue de 5,6 ± 5,6 µg/mL (102 % CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y de 10,9 ± 5,2 µg/mL (47,7 % CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 y < 4 años o de 4 años o más con un peso corporal < 15 kg tratados con 24 mg/m² de adalimumab, las concentraciones séricas medias en estado estacionario de adalimumab fueron de 6,0 ± 6,1 µg/mL (101 % CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y de 7,9 ± 5,6 µg/mL (71,2 % CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea cada dos semanas a pacientes con artritis relacionada con entesitis de entre 6 y 17 años, las concentraciones séricas medias en estado estacionario (valores medidos en la semana 24) de adalimumab fueron de 8,8 ± 6,6 µg/mL para adalimumab sin metotrexato concomitante y de 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 (±SD) en estado estacionario mínimo en la semana 68 fue de 8,0 ± 4,6 µg/mL.

En pacientes adultos con psoriasis, la concentración mínima media en estado estacionario fue de 5 µg/mL durante el tratamiento de monoterapia con adalimumab 40 mg cada dos semanas.

Tras la administración de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea cada dos semanas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la concentración mínima media ± SD de adalimumab en estado estacionario fue de aproximadamente 7,4 ± 5,8 µg/mL (79 % CV).

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, una dosis de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 80 mg en la semana 2 logró concentraciones mínimas séricas de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/mL en la semana 2 y la semana 4. La concentración mínima media en estado estacionario entre la semana 12 y la semana 36 fue de aproximadamente 8 a 10 µg/mL durante el tratamiento con adalimumab 40 mg cada semana.

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

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en la semana 2 alcanza concentraciones mínimas séricas de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/mL durante el período de inducción. Una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2 alcanza concentraciones mínimas séricas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/mL durante el período de inducción.

Se observaron niveles mínimos medios en estado estacionario de aproximadamente 7 µg/mL en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

En pacientes pediátricos con EC moderada a grave, la dosis de inducción de adalimumab abierta fue de 160/80 mg o 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un límite de peso corporal de 40 kg. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a los grupos de tratamiento de mantenimiento de dosis estándar (40/20 mg cada dos semanas) o dosis baja (20/10 mg cada dos semanas) según su peso corporal. Las concentraciones mínimas medias ($\pm$ SD) de adalimumab séricas alcanzadas en la semana 4 fueron $15,7 \pm 6,6$ µg/mL para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y $10,6 \pm 6,1$ µg/mL para pacientes < 40 kg (80/40 mg).

En los pacientes que continuaron con su terapia aleatorizada, las concentraciones mínimas medias ($\pm$ SD) de adalimumab en la semana 52 fueron $9,5 \pm 5,6$ µg/mL para el grupo de dosis estándar y $3,5 \pm 2,2$ µg/mL para el grupo de dosis baja.

Las concentraciones mínimas medias se mantuvieron en los pacientes que continuaron recibiendo tratamiento con adalimumab cada dos semanas durante 52 semanas. En los pacientes cuya dosis aumentó del régimen de cada semana al de cada dos semanas, las concentraciones séricas medias ($\pm$ SD) de adalimumab en la semana 52 fueron $15,3 \pm 11,4$ µg/mL (40/20 mg, cada semana) y $6,7 \pm 3,5$ µg/mL (20/10 mg, cada semana).

En pacientes con colitis ulcerosa, una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab en la semana 2 alcanza concentraciones mínimas séricas de adalimumab de aproximadamente 12 µg/mL durante el período de inducción. Se observaron niveles mínimos medios en estado estacionario de aproximadamente 8 µg/mL en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

Tras la administración subcutánea de una dosis basada en el peso corporal de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada dos semanas a pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, la concentración sérica media en estado estacionario de adalimumab fue de $5,01 \pm 3,28 \mu\text{g/mL}$ en la semana 52. En los pacientes que recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica media ($\pm\text{SD}$) mínima de adalimumab en estado estacionario fue de $15,7 \pm 5,60 \mu\text{g/mL}$ en la semana 52.

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

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

El modelado y simulación farmacocinética/farmacodinámica y farmacocinética poblacional predijeron una exposición y eficacia de adalimumab comparables en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas en comparación con 40 mg cada semana (incluidos pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS de adolescentes y pacientes pediátricos $\geq 40 \text{ kg}$ con EC y CU).

Relación exposición-respuesta en la población pediátrica:

Sobre la base de datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y artritis relacionada con entesitis), se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta de ACR Ped. 50. La concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad de la probabilidad máxima de respuesta ACR Ped. 50 (EC₅₀) fue de $3 \mu\text{g/mL}$ (IC del 95 %: $1\text{--}6 \mu\text{g/mL}$).

Se establecieron relaciones de exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica grave para PASI 75 y PGA clara o mínima, respectivamente. El PASI 75 y el PGA clara o mínima aumentaron con el aumento de las concentraciones de adalimumab, ambos con un EC₅₀ aparente similar de aproximadamente $4,5 \mu\text{g/mL}$ (IC del 95 %: $0,4\text{--}47,6$ y $1,9\text{--}10,5$, respectivamente).

Eliminación:

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

Insuficiencia hepática o renal

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2026/02/05