

## ASPECTOS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos importantes no incluyen toda la información necesaria para utilizar IDACIO® de forma segura y efectiva. Consulte la información para la prescripción completa de IDACIO®.

IDACIO® (adalimumab-aacf), solución inyectable para uso subcutáneo  
Aprobación inicial en los EE.UU.: xxxx

IDACIO® (adalimumab-aacf) es biosimilar\* a HUMIRA® (adalimumab).

**ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y MALIGNIDADES**  
Consulte la información de prescripción completa para conocer los recuadros de advertencias.

### INFECCIONES GRAVES (5,1, 6,1):

- Aumento del riesgo de infecciones graves que conducen a la hospitalización o la muerte, incluyendo tuberculosis (TB), sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasivas (como histoplasmosis) e infecciones debidas a otros patógenos oportunistas.
- Interrumpa IDACIO® si el paciente desarrolla una infección grave o sepsis durante el tratamiento.
- Realice la prueba para tuberculosis latente; si es positivo, inicie el tratamiento para la tuberculosis antes de iniciar IDACIO®.
- Vigile a todos los pacientes para detectar tuberculosis activa durante el tratamiento, incluso si la prueba inicial de tuberculosis latente es negativa.

### MALIGNIDADES (5,2):

- Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab.
- Se han producido casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo poco frecuente de linfoma de células T, en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad inflamatoria intestinal tratada con bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab.

## INDICACIONES Y USO

IDACIO® es un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF) indicado para:

- **Artritis reumatoide (AR) (1,1):** Reduce los signos y síntomas, induce una respuesta clínica importante, inhibe la progresión del daño estructural y mejora la función física en pacientes adultos con AR moderada a gravemente activa.
- **Artritis idiopática juvenil (AIJ) (1,2):** Reducción de los signos y síntomas de AIJ poliarticular de moderada a severamente activa en pacientes de 2 años de edad y mayores.
- **Artritis psoriásica (APs) (1,3):** Reduce los signos y síntomas, inhibe la progresión del daño estructural y mejora la función física en pacientes adultos con APs activa.
- **Espondilitis anquilosante (EA) (1,4):** Reducción de los signos y síntomas en pacientes adultos con EA activa.
- **Enfermedad de Crohn (EC) (1,5):** Tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores.
- **Colitis ulcerosa (CU) (1,6):** Tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a gravemente activa en pacientes adultos.

**Limitaciones de uso:** No se ha establecido la eficacia en pacientes que han perdido la respuesta o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF.

- **Psoriasis en placa (Ps) (1,7):** Tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa crónica moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas son médicamente menos apropiadas.

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administrar mediante inyección subcutánea (2)

### Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (2,1):

- **Adultos:** 40 mg cada dos semanas.
  - Algunos pacientes con AR que no reciben metotrexato pueden beneficiarse de aumentar la dosis a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

### Artritis idiopática juvenil (2,2):

Peso pediátrico 2 años de edad y mayores	Dosis recomendada
30 kg (66 lb) y más	40 mg cada dos semanas

### Enfermedad de Crohn (2,3):

- **Adultos:** 160 mg el Día 1 (administrado en un día o dividido en dos días consecutivos); 80 mg el Día 15; y 40 mg cada dos semanas a partir del Día 29.
- **Pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores:**

Peso pediátrico	Dosis recomendada	
	Días 1 y 15	A partir del Día 29
40 kg (88 lb) y más	Día 1: 160 mg (dosis única o dividida en dos días consecutivos) Día 15: 80 mg	40 mg cada dos semanas

### Colitis ulcerosa (2,4):

- **Adultos:** 160 mg en el Día 1 (administrado en un día o dividido en dos días consecutivos), 80 mg el Día 15 y 40 mg cada dos semanas a partir del Día 29. Interrumpir en pacientes que no tengan evidencia de remisión clínica a las ocho semanas (día 57).

### Psoriasis en placa (2,5):

- **Adultos:** Dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial.

## FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

Inyección:

- Pluma prellenada de dosis única (IDACIO® Pen): 40 mg/0,8 ml (3)
- Jeringa de vidrio prellenada de dosis única: 40 mg/0,8 mL (3)

## CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Infecciones graves:** No inicie IDACIO® durante una infección activa. Si se desarrolla una infección, vigile cuidadosamente y suspenda IDACIO® si la infección se hace grave. (5,1)
- **Infecciones fúngicas invasivas:** Para los pacientes que desarrollan una enfermedad sistémica en IDACIO®, considere la terapia antifúngica empírica para aquellos que residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas. (5,1)
- **Neoplasias malignas:** La incidencia de neoplasias malignas fue mayor en los pacientes tratados con adalimumab que en los controles (5,2)
- **Pueden producirse anafilaxia o reacciones graves de hipersensibilidad (5,3)**
- **Reactivación del virus de la hepatitis B:** Monitoree a los portadores del VHB durante la terapia y varios meses después. Si se produce la reactivación, suspenda IDACIO® y comience la terapia anti-viral. (5,4)
- **Enfermedad desmielinizante:** Puede ocurrir exacerbación o nueva aparición. (5,5)
- **Citopenias, pancitopenia:** Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas y considerar la suspensión de IDACIO®. (5,6)
- **Insuficiencia cardíaca:** Puede ocurrir empeoramiento o nueva aparición. (5,8)
- **Síndrome parecido al lupus:** Suspenda IDACIO® si se desarrolla el síndrome. (5,9)

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (>10%) son: Infecciones (por ejemplo, de las vías respiratorias superiores, sinusitis), reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza y erupción cutánea. (6,1)

**Para reportar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Fresenius Kabi USA, LLC al 1-800-551-7176 o a la FDA al 1-800-FDA-1088- o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Abatacept:** Mayor riesgo de infección grave. (5,1, 5,11, 7,2)
- **Anakinra:** Mayor riesgo de infección grave. (5,1, 5,7, 7,2)
- **Vacunas de microorganismos vivos:** Evite el uso con IDACIO®. (5,10, 7,3)

**Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE RECOMENDACIONES AL PACIENTE y la Guía del medicamento.**

\*Biosimilar significa que el producto biológico está aprobado conforme a la información que demuestran que es muy similar a un producto biológico aprobado por la FDA, conocido como producto de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biosimilar y el producto de referencia. Se ha demostrado la biosimilitud de IDACIO® para

las condiciones de uso (por ejemplo, indicaciones, regímenes de dosificación), concentración(es), forma (s) de dosificación y vía (s) de administración descritas en su Información para la prescripción completa.

**Emitido: MM/AAAA**

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:  
CONTENIDO\***

**ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y MALIGNIDADES**

**1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Artritis reumatoide
- 1.2 Artritis idiopática juvenil
- 1.3 Artritis psoriásica
- 1.4 Espondilitis anquilosante
- 1.5 Enfermedad de Crohn
- 1.6 Colitis ulcerosa
- 1.7 Psoriasis en placa

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante
- 2.2 Artritis idiopática juvenil
- 2.3 Enfermedad de Crohn
- 2.4 Colitis ulcerosa
- 2.5 Psoriasis en placa
- 2.7 Monitoreo para evaluar la seguridad
- 2.8 Consideraciones generales para la administración

**3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Neoplasias malignas
- 5.3 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.4 Reactivación del virus de la hepatitis B.
- 5.5 Reacciones neurológicas
- 5.6 Reacciones hematológicas
- 5.7 Mayor riesgo de infección cuando se usa con Anakinra
- 5.8 Insuficiencia cardíaca
- 5.9 Autoinmunidad
- 5.10 Inmunizaciones
- 5.11 Mayor riesgo de infección cuando se usa con Abatacept

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posteriores a la comercialización

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- 7.1 Metotrexato
- 7.2 Productos biológicos
- 7.3 Vacunas vivas
- 7.4 Sustratos de citocromo P450

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

**10 SOBREDOSIFICACIÓN**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Artritis reumatoide
- 14.2 Artritis idiopática juvenil
- 14.3 Artritis psoriásica
- 14.4 Espondilitis anquilosante
- 14.5 Enfermedad de Crohn en adultos
- 14.6 Enfermedad de Crohn en niños
- 14.7 Colitis ulcerosa en adultos
- 14.8 Psoriasis en placa

**15 REFERENCIAS**

**16 PRESENTACIÓN COMERCIAL/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

**17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE**

\* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa .

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y MALIGNIDADES

#### INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con productos de adalimumab, incluyendo IDACIO<sup>®</sup>, tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden conducir a la hospitalización o la muerte [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantemente como metotrexato o corticosteroides.

Interrumpa IDACIO<sup>®</sup> si el paciente desarrolla una infección grave o sepsis. Las infecciones reportadas incluyen:

- Tuberculosis activa (TB), incluida la reactivación de TB latente. Los pacientes con TB han presentado con frecuencia enfermedad diseminada o extrapulmonar. Realizar pruebas a los pacientes para detectar tuberculosis latente antes del uso de IDACIO<sup>®</sup> y durante el tratamiento. Inicie el tratamiento para la tuberculosis latente antes del uso de IDACIO<sup>®</sup>.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluyendo histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada, en lugar de localizada. La prueba de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Considere la terapia empírica antifúngica en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo debidas a patógenos oportunistas, incluyendo Legionella y Listeria.

Considere cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con IDACIO<sup>®</sup> antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

Vigilar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con IDACIO<sup>®</sup>, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo a la infección de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento [ver *Advertencias y precauciones (5.1)* y *reacciones adversas (6.1)*].

#### MALIGNIDADES

Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Se han reportado casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab. Estos casos han tenido una evolución muy agresiva de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos reportados de bloqueadores del TNF se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjeron en hombres adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurine (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en el momento o antes del diagnóstico. No está claro si la aparición de CSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF en combinación con estos otros inmunosupresores [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

## **1 INDICACIONES Y USO**

### **1.1 Artritis reumatoide**

IDACIO® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave. IDACIO® se puede usar solo o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos.

### **1.2 Artritis idiopática juvenil**

IDACIO® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticularmente de moderada a severamente activa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. IDACIO® se puede utilizar solo o en combinación con metotrexato.

### **1.3 Artritis psoriásica**

IDACIO® está indicado para reducir los signos y síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. IDACIO® se puede utilizar solo o en combinación con FARME no biológicos.

### **1.4 Espondilitis anquilosante**

IDACIO® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

### **1.5 Enfermedad de Crohn**

IDACIO® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa, en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores.

### **1.6 Colitis ulcerosa**

IDACIO® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a gravemente activa en pacientes adultos.

#### Limitaciones de uso

No se ha establecido la eficacia de los productos de adalimumab en pacientes que han perdido respuesta o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF [*ver Estudios clínicos (14,7, 14.8)*].

### **1.7 Psoriasis en placa**

IDACIO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa crónica moderada a grave que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas son médicamente menos apropiadas. IDACIO® solo debe administrarse a pacientes que Se supervisará de cerca y se realizarán visitas de seguimiento periódicas con un médico [*consulte Advertencias y precauciones (5)*].

## **2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante**

La dosis subcutánea recomendada de IDACIO® para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. El metotrexato (MTX), otros FARME no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO®. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no toman MTX concomitantemente pueden obtener beneficios adicionales al aumentar la dosis de IDACIO® a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

## 2.2 Artritis idiopática juvenil

La dosis subcutánea recomendada de IDACIO® para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), se basa en el peso corporal como se muestra a continuación. El MTX, los glucocorticoides, los AINE y/o los analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO®.

Peso pediátrico (2 años de edad y mayores)	Dosis recomendada
30 kg (66 lb) y más	40 mg cada dos semanas

No existe una forma de dosificación para IDACIO® que permita la dosificación basada en el peso para pacientes pediátricos por debajo de 30 kg.

Los productos de adalimumab no se han estudiado en pacientes con AIJ poliarticular menores de 2 años de edad o en pacientes con un peso inferior a 10 kg.

## 2.3 Enfermedad de Crohn

### Adultos

La dosis subcutánea recomendada de IDACIO® para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente en el Día 1 (administrado en un día o dividido en dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas más tarde (día 29) comenzar una dosis de 40 mg cada dos semanas. Los aminosalicilatos y/o corticosteroides pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO®. Azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) [ver *Advertencias y precauciones (5,2)*] o MTX pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO® si es necesario.

### Pediatría

La dosis subcutánea recomendada de IDACIO® para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC), se basa en el peso corporal como se muestra a continuación:

Peso pediátrico	Dosis recomendada	
	Días 1 a 15	A partir del Día 29
40 kg (88 lb) y más	Día 1: 160 mg (dosis única o dividida en dos días consecutivos) Día 15: 80 mg	40 mg cada dos semanas

No existe una forma de dosificación de IDACIO® que permita la dosificación basada en el peso corporal para pacientes pediátricos por debajo de 40 kg.

## **2.4 Colitis ulcerosa**

### Adultos

La dosis subcutánea recomendada de IDACIO® para pacientes adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrado en un día o dividido en dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Interrumpir IDACIO® en pacientes adultos sin evidencia de remisión clínica a las ocho semanas (Día 57) de tratamiento. Los aminosalicilatos y/o corticosteroides pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO®. La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) [ver *Advertencias y precauciones (5,2)*] pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO® si es necesario.

## **2.5 Psoriasis en placa**

La dosis subcutánea recomendada de IDACIO® para pacientes adultos con psoriasis en placa (Ps) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. El uso de productos de adalimumab en Ps crónicas moderadas a graves después de un año, no ha sido evaluado en estudios clínicos controlados.

## **2.7 Supervisión para evaluar la seguridad**

Antes de iniciar IDACIO® y periódicamente durante el tratamiento, evalúe a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realice pruebas para detectar infección latente [ver *Advertencias y precauciones (5,1)*].

## **2.8 Consideraciones generales para la administración**

IDACIO® está diseñado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico. Un paciente puede autoinyectarse IDACIO® o un cuidador puede inyectar IDACIO® utilizando la Pluma de IDACIO® o la jeringa prellenada, si un médico determina que es apropiado, y con seguimiento médico, según sea necesario, después del entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea.

IDACIO® se puede sacar del refrigerador por 15 a 30 minutos antes de inyectar, para permitir que el líquido alcance la temperatura ambiente. No retire la cubierta ni la tapa mientras deja que alcance la temperatura ambiente. Inspeccione cuidadosamente la solución en la Pluma de IDACIO® o en la jeringa prellenada, para detectar partículas y decoloración antes de la administración subcutánea. Si observa partículas y decoloraciones, no utilice el producto. IDACIO® no contiene conservadores. Por lo tanto, deseche las porciones no utilizadas del fármaco que queden en la jeringa.

Indique a los pacientes que utilicen la Pluma de IDACIO® o la jeringa prellenada, que inyecten la cantidad total en la jeringa, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en las Instrucciones de uso [consulte las *Instrucciones de uso*].

Las inyecciones deben hacerse en sitios separados en el muslo o el abdomen. Alterne los sitios de inyección y no aplique inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, roja o dura o con moretones.

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la dosificación a la hora programada regular.

El tapón del émbolo de la jeringa IDACIO® y la cubierta de la aguja no están fabricados con látex de caucho natural.

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

IDACIO® es una solución clara e incolora a amarillo pálido, que se presenta como:

- **Pluma** (Pluma IDACIO®)  
Inyección: 40 mg/0,8 ml en una Pluma de dosis única.
- **Jeringa prellenada**  
Inyección: 40 mg/0,8 ml en una jeringa de vidrio prellenada de dosis única.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Infecciones graves

Los pacientes tratados con productos de adalimumab, incluyendo IDACIO®, tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que involucran varios sistemas y sitios de órganos que pueden conducir a la hospitalización o la muerte. Infecciones oportunistas debidas a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virales, parasitarias, u otros patógenos oportunistas incluyendo aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis e histoplasmosis, Se han reportado legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis con bloqueadores del TNF. Los pacientes han presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide (AR); Por lo tanto, el uso concomitante de IDACIO® y estos productos biológicos no se recomienda en el tratamiento de pacientes con AR [ver *Advertencias y precauciones (5,7, 5,11) e interacciones farmacológicas (7,2)*].

El tratamiento con IDACIO® no debe iniciarse en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes de 65 años de edad o más, los pacientes con enfermedades concomitantes y/o los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes (como corticosteroides o metotrexato), pueden tener un mayor riesgo de infección. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la terapia en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de infección por microorganismo oportunistas;
- que hayan residido o viajado en áreas endémica de tuberculosis o de micosis endémicas, tales como histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis; o.
- con enfermedades subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

#### Tuberculosis

Se han notificado casos de reactivación de la tuberculosis y de infecciones de tuberculosis de nueva aparición en los pacientes que reciben productos de adalimumab, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis latente o activa. Los reportes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evaluar los factores de riesgo de tuberculosis en los pacientes y realizar pruebas de infección latente antes de

iniciar IDACIO® y periódicamente durante el tratamiento.

Se ha demostrado que el tratamiento de la tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF, reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar IDACIO®, evalúe si es necesario el tratamiento para la tuberculosis latente; y considere que una induración de  $\geq 5$  mm es un resultado positivo en la prueba cutánea de tuberculina, incluso en pacientes previamente vacunados con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG).

Considerar la terapia antituberculosa antes del inicio de IDACIO® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento, y en pacientes con un resultado negativo para la tuberculosis latente pero con factores de riesgo para la infección tuberculosa. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con productos de adalimumab. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar en la decisión de si es apropiado iniciar la terapia antituberculosa para un paciente individual.

Considerar fuertemente a la tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con IDACIO®, especialmente en pacientes que han viajado previa o recientemente a países con alta prevalencia de tuberculosis, o que han tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

#### Supervisión

Vigilar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con IDACIO®, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo a la infección de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento. Las pruebas para la infección de tuberculosis latente también pueden ser falsamente negativas mientras se está en terapia con IDACIO®.

Interrumpa IDACIO® si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis. En el caso de un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con IDACIO®, realice un seguimiento minucioso de los mismos, realice una evaluación diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunodeprimido e inicie una terapia antimicrobiana adecuada.

#### Infecciones fúngicas invasivas

Si los pacientes desarrollan una enfermedad sistémica grave y residen o viajan en regiones donde las micosis son endémicas, considere la infección fúngica invasiva en el diagnóstico diferencial. La prueba de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Considere la terapia antifúngica empírica adecuada, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos de la terapia antifúngica, mientras se realiza un examen de diagnóstico. Para ayudar en el manejo de tales pacientes, considere la interconsulta con un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas.

### **5.2 Neoplasias malignas**

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con bloqueadores del TNF, incluido IDACIO®, antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida, que no sea un cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o cuando considere continuar con un bloqueador del TNF en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

#### Neoplasias malignas en adultos



En los estudios clínicos controlados de algunos bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab, se han observado más casos de neoplasias malignas entre los pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF, en comparación con los pacientes adultos tratados como control. Durante los estudios controlados de 39 investigaciones clínicas globales de adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placa (Ps) y otras indicaciones, se observaron neoplasias malignas distintas del cáncer de piel no melanoma (células basales y células escamosas) con una incidencia (intervalo de confianza al 95%) de 0,7 (0,48, 1,03) por 100 pacientes-año entre 7973 pacientes tratados con adalimumab versus una incidencia de 0,7 (0,41, 1,17) por 100 pacientes-año entre 4848 pacientes tratados como control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses en los pacientes tratados con adalimumab y de 4 meses en los pacientes tratados como control). En 52 estudios clínicos globales controlados y no controlados de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, PS y otras indicaciones, las neoplasias malignas observadas con mayor frecuencia, aparte del linfoma y el NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón, etc. y el melanoma. Las neoplasias malignas en los pacientes tratados con adalimumab en los estudios controlados y no controlados fueron similares en tipo y número a lo que se esperaría en la población general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos SEER (ajustada por edad, sexo y raza).<sup>1</sup>

En estudios controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de malignidades (tales como pacientes con EPOC con antecedentes importantes de tabaquismo y en pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), una mayor cantidad de malignidades ocurrió en el grupo tratado con bloqueadores del TNF en comparación con el grupo control.

#### *Cáncer de piel no melanoma*

Durante las fases no controladas de 39 estudios clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, PS y otras indicaciones, la tasa de NMSC fue de 0,8 (intervalo de confianza al 95%) (0,52, 1,09) por 100 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,2 (0,10, 0,59) por 100 pacientes-año entre los pacientes tratados como control. Es conveniente examinar a todos los pacientes, y en particular a los pacientes con antecedentes médicos de terapia inmunosupresora prolongada previa o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con IDACIO®.

#### *Linfoma y Leucemia*

En las fases controladas de los estudios clínicos de todos los bloqueadores del TNF en adultos, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes tratados con bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes tratados como control. En las fases controladas de 39 estudios clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, PS y otras indicaciones, se produjeron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con adalimumab versus 1 entre 4848 pacientes tratados como control. En 52 estudios clínicos globales controlados y no controlados de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, PS y otras indicaciones, durante una mediana de aproximadamente 0,7 años, incluidos 24.605 pacientes y más de 40.215 pacientes-año de adalimumab, la tasa observada de linfomas fue de aproximadamente 0,11 por 100 pacientes-año. Esto es aproximadamente 3 veces más alto de lo esperado en la población general de los EE.UU. De acuerdo con la base de datos SEER (ajustado por edad, sexo y raza).<sup>1</sup> las tasas de linfoma en los estudios clínicos de adalimumab no se pueden comparar con las tasas de linfoma en los estudios clínicos de otros bloqueadores del TNF y es posible que no predigan las tasas observadas en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente aquellos con enfermedad altamente

activa y/o con exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo más alto (hasta varias veces) que la población general, de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de bloqueadores del TNF. Se han notificado casos de leucemia aguda y crónica posteriores a la comercialización en relación con el uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones. Incluso en ausencia de terapia con bloqueadores del TNF, los pacientes con AR pueden tener un riesgo más alto (aproximadamente 2 veces) que la población general, de desarrollar leucemia.

### Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han reportado neoplasias malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia  $\leq$  18 años de edad), de los cuales IDACIO® es miembro. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas, incluyendo linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias poco frecuentes que generalmente se asocian con inmunosupresión y neoplasias malignas que no suelen observarse en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas ocurrieron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Estos casos fueron reportados después de la comercialización y se derivan de una variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos durante la post-comercialización.

Se han reportado casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab. Estos casos han tenido una evolución muy agresiva de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos notificados de bloqueadores del TNF se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjeron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en el momento o antes del diagnóstico. No está claro si la aparición de HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o de un bloqueador del TNF en combinación con estos otros inmunosupresores. El riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurine e IDACIO® debe considerarse cuidadosamente.

### **5.3 Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado anafilaxia y edema angioneurótico posterior a la administración de productos de adalimumab. Si se produce una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica grave, interrumpa inmediatamente la administración de IDACIO® e instituya la terapia apropiada. En estudios clínicos de adalimumab, se han observado reacciones de hipersensibilidad (tales como erupción cutánea, reacción anafilactoide, reacciones farmacológicas fijas, reacciones farmacológicas no específicas, urticaria).

### **5.4 Reactivación del virus de la hepatitis B.**

El uso de bloqueadores del TNF, incluyendo IDACIO®, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que se produce junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha sido mortal. La mayoría de estos reportes se han producido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que inhiben el sistema inmunitario, lo que también puede contribuir a la reactivación del VHB. Evalúe a los pacientes con riesgo de infección por el VHB en busca de evidencia previa de infección por este virus, antes de iniciar el tratamiento con bloqueadores del TNF. Se debe tener cuidado al prescribir bloqueadores del TNF para pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de datos adecuados sobre la

seguridad o la eficacia del tratamiento de pacientes portadores del VHB con terapia antiviral junto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En el caso de los pacientes portadores de VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF, realice un seguimiento exhaustivo de dichos pacientes en busca de signos clínicos y de laboratorio de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, interrumpa IDACIO® e inicie una terapia antiviral efectiva con un tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de controlar la reactivación del VHB. Por lo tanto, se debe tener cuidado al considerar la reanudación de la terapia IDACIO® en esta situación y monitoree de cerca a los pacientes.

### **5.5 Reacciones neurológicas**

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab, se ha asociado con casos raros de nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de IDACIO® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la interrupción de IDACIO® si se desarrolla alguno de estos trastornos.

### **5.6 Reacciones hematológicas**

Se han reportado informes raros de pancitopenia, incluida la anemia aplásica, con agentes bloqueadores del TNF. Las reacciones adversas del sistema hematológico, incluida la citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han notificado con poca frecuencia con los productos de adalimumab. La relación causal de estos informes con los productos de adalimumab sigue sin estar clara. Aconseje a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ejemplo, fiebre persistente, moretones, sangrado, palidez) mientras estén bajo tratamiento con IDACIO®. Considere la posibilidad de suspender el tratamiento con IDACIO® en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

### **5.7 Mayor riesgo de infección cuando se usa con Anakinra**

El uso concurrente de anakinra (antagonista de la interleucina-1) y otro bloqueador del TNF se asoció a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia y sin beneficio adicional en comparación con el bloqueador del TNF solo, en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de IDACIO® y anakinra [*ver Interacciones farmacológicas (7,2)*].

### **5.8 Insuficiencia cardíaca**

Se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF. También se han observado casos de empeoramiento de la ICC con productos de adalimumab. Los productos de adalimumab no se han estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en estudios clínicos de otro bloqueador del TNF, se observó una incidencia más alta de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener cuidado al usar IDACIO® en pacientes con insuficiencia cardíaca y vigilarlos cuidadosamente.

### **5.9 Autoinmunidad**

El tratamiento con productos de adalimumab puede provocar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome parecido al lupus. Si un paciente presenta síntomas que sugieren un síndrome parecido al lupus después del tratamiento con IDACIO<sup>®</sup>, interrumpa el tratamiento [ver *Reacciones Adversas (6,1)*].

### 5.10 Inmunizaciones

En un estudio clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta de anticuerpos antineumocócicos anti entre los grupos de tratamiento con adalimumab y placebo cuando se administró la vacuna antineumocócica polisacárida y la vacuna contra la influenza simultáneamente con adalimumab. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos antigripales entre los grupos de tratamiento con adalimumab y placebo; sin embargo, los títulos agregados a los antígenos de influenza fueron moderadamente más bajos en los pacientes que recibieron adalimumab. La importancia clínica de esto es desconocida. Los pacientes bajo tratamiento con IDACIO<sup>®</sup> pueden recibir vacunas simultáneas, excepto las vacunas de microorganismos vivos. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismo vivos en pacientes que reciben productos de adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las inmunizaciones de acuerdo con las directrices de inmunización actuales, antes de iniciar la terapia IDACIO<sup>®</sup>. Los pacientes en tratamiento con IDACIO<sup>®</sup> pueden recibir vacunas simultáneas, excepto las vacunas de microorganismos vivos.

Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas de macroorganismos vivos o atenuados en los lactantes expuestos a productos de adalimumab *in utero*. Los riesgos y beneficios deben considerarse antes de vacunar a los bebés expuestos (vacunas de microorganismos vivos o atenuados) [ver *Uso en poblaciones específicas (8,1, 8,4)*].

### 5.11 Mayor riesgo de infección cuando se usa con Abatacept

En estudios controlados, la administración simultánea de bloqueadores del TNF y abatacept se asoció con una mayor proporción de infecciones graves que el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un beneficio clínico mejorado en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido el IDACIO<sup>®</sup> [ver *Interacciones farmacológicas (7,2)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en la Información para Prescribir:

- Infecciones graves [ver *Advertencias y precauciones (5,1)*]
- Neoplasias malignas [consulte *Advertencias y precauciones (5,2)*]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte *Advertencias y precauciones (5,3)*]
- Reactivación del virus de la hepatitis B [ver *Advertencias y precauciones (5,4)*]
- Reacciones neurológicas [ver *Advertencias y precauciones (5,5)*]
- Reacciones hematológicas [consulte *Advertencias y precauciones (5,6)*]
- Insuficiencia cardíaca [consulte *Advertencias y precauciones (5,8)*]
- Autoinmunidad [consulte *Advertencias y precauciones (5,9)*]

### 6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La reacción adversa más común con adalimumab fueron las reacciones en el sitio de inyección. En estudios controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 14% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección se describieron como leves y, por lo general, no requirieron la interrupción del fármaco.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, los estudios RA-I, RA- II, RA-III y RA-IV), fue de 7% en los pacientes que recibieron adalimumab y de 4% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del adalimumab en estos estudios de AR, fueron las reacciones clínicas de ardor (0,7%), erupción (0,3%) y neumonía (0,3%).

### Infecciones

En las fases controladas de los 39 estudios clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, PS y otras indicaciones, la tasa de infecciones graves fue de 4,3 por 100 pacientes-año en 7973 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 2,9 por 100 pacientes-año en 4848 pacientes tratados como control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones de prótesis y postquirúrgicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis [*ver Advertencias y precauciones (5,1)*].

### *Tuberculosis e infecciones por oportunistas*

En 52 estudios clínicos globales controlados y no controlados en AR, APs, EA, EC, CU, PS y otras indicaciones, que incluyeron 24.605 pacientes tratados con adalimumab, la tasa de tuberculosis activa notificada fue de 0,20 por 100 pacientes-año y la tasa de conversión positiva de PPD fue de 0,09 por 100 pacientes-año. En un subgrupo de 10.113 pacientes tratados con adalimumab en EE.UU. y Canadá, la tasa de TB activa notificada fue de 0,05 por 100 pacientes-año y la tasa de conversión positiva de PPD fue de 0,07 por 100 pacientes-año. Estos estudios incluyeron reportes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de tuberculosis se produjeron dentro de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar la reactivación de la enfermedad latente. En estos estudios clínicos a nivel mundial, se han reportado casos de infecciones graves por gérmenes oportunistas a una incidencia general de 0,05 por 100 pacientes-año. Algunos casos de infecciones graves por oportunistas y tuberculosis han sido mortales [*ver Advertencias y precauciones (5,1)*].

### Autoanticuerpos

En los estudios controlados en pacientes con artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con adalimumab y el 7% de los pacientes tratados con placebo que tenían títulos de ANA iniciales negativos, desarrollaron títulos positivos en la semana 24. Dos de cada 3046 pacientes tratados con adalimumab presentaron signos clínicos que indicaban un síndrome parecido al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron tras la interrupción del tratamiento. Ningún paciente desarrolló nefritis lúpica o síntomas del sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con productos de adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

## Elevaciones de enzimas hepáticas

Han habido reportes de reacciones hepáticas graves, incluyendo insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En los estudios controlados de fase 3 de adalimumab (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, APs, y al igual que con la duración del período de control que oscila entre 4 y 104 semanas, se produjeron elevaciones de las enzimas ALT  $\geq 3$  x ULN en el 3,5% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,5% de los pacientes tratados como control. Dado que muchos de estos pacientes en estos estudios también estaban tomando medicamentos que causan elevación de las enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y la elevación de las enzimas hepáticas no está clara. En un estudio controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular que tenían entre 4 y 17 años, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  x ULN en el 4,4% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,5% de los pacientes tratados como control (elevación de ALT más común que AST); Las elevaciones de las pruebas de enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre aquellos pacientes tratados con la combinación de adalimumab y MTX que entre aquellos tratados con adalimumab solo. En general, estas elevaciones no llevaron a la interrupción del tratamiento con adalimumab. No se observaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  x ULN en el estudio abierto de adalimumab en pacientes de 2 a <4 años con AIJ poliarticular.

En estudios controlados de fase 3 de adalimumab (con dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, o 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con enfermedad de Crohn, con una duración del período de control que oscila entre 4 y 52 semanas, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  x ULN en el 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0,9% de los pacientes tratados como control. En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento basados en el peso corporal, después de la terapia de inducción basada en el peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  x ULN en el 2,6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantemente al inicio del estudio; ninguno de estos pacientes discontinuó el tratamiento debido a anomalías en las pruebas de ALT. En estudios controlados de fase 3 de adalimumab (con dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con CU, con una duración del período de control que oscila entre 1 y 52 semanas, se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3$  x ULN en el 1,5% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,0% de los pacientes tratados como control. En los estudios controlados de fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con Ps, con duración del período de control que oscila entre 12 y 24 semanas, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  x ULN en el 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,8% de los pacientes tratados como control.

## Otras reacciones adversas

### *Estudios clínicos en la artritis reumatoide*

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a adalimumab en 2468 pacientes, incluidos 2073 expuestos durante 6 meses, así como en 1497 expuestos durante más de un año y 1380 en estudios adecuados y bien controlados (estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV). Adalimumab se estudió principalmente en estudios controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo de hasta 36 meses de duración. La población tenía una edad media de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran caucásicas y tenían artritis reumatoide activa moderada a severa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas [ver Estudios Clínicos (14,1)].

La Tabla 1 resume las reacciones reportadas a una incidencia de al menos 5% en pacientes tratados con adalimumab en dosis de 40 mg cada dos semanas, en comparación con el placebo y con una

incidencia mayor que el placebo. En el estudio RA-III, los tipos y frecuencias de reacciones adversas en la extensión abierta del segundo año del estudio, fueron similares a los observados en la fase doble ciego de un año.

**Tabla 1. Reacciones adversas reportadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Adalimumab durante el período controlado con placebo en los estudios agrupados de AR (estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV)**

	Adalimumab 40 mg subcutáneos cada dos semanas	Placebo
	(N=705)	(N=690)
Reacción adversa (término preferente)		
<b>Respiratorios</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome de gripe	7%	6%
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
<b>Pruebas de laboratorio*</b>		
Resultado de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Aumento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
<b>Otros</b>		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesiones accidentales	10%	8%
Reacción en el sitio de inyección **	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección del tracto urinario	8%	5%
Hipertensión	5%	3%
* Las anomalías de las pruebas de laboratorio se reportaron como reacciones adversas en estudios europeos		

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos de artritis reumatoide

Otras reacciones adversas graves infrecuentes que no aparecen en las secciones de Advertencias y Precauciones o Reacciones Adversas que ocurrieron con una incidencia inferior al 5% en pacientes tratados con adalimumab en estudios de AR fueron:

*Síntomas generales:* Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico



*Sistema cardiovascular:* Arritmia, fibrilación auricular, dolor de pecho, trastorno de la arteria coronaria, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitación, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia

*Sistema digestivo:* Colecistitis, coledocitis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos

*Sistema endocrino:* Trastorno paratiroideo

*Sistema hemático y linfático:* Agranulocitosis, policitemia

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico

*Sistema músculo-esquelético:* Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno articular, calambres musculares, miastenia, artritis piogénica, sinovitis, trastorno tendinoso

*Neoplasia:* Adenoma

*Sistema nervioso:* Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblor

*Sistema respiratorio:* Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural

*Órganos de los sentidos:* Catarata

*Trombosis:* Trombosis en la pierna

*Sistema urogenital:* Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual

### Estudios clínicos en artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en los pacientes tratados con adalimumab en los estudios de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) (Estudios JIA-I y JIA-II) [ver *Estudios Clínicos (14,2)*], fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos [ver *Advertencias y Precauciones (5)*, *Reacciones Adversas (6)*]. Los hallazgos importantes y las diferencias con respecto a los adultos se discuten en los siguientes párrafos.

En el estudio JIA-I, se evaluó adalimumab en 171 pacientes de 4 a 17 años de edad, con AIJ poliarticular. Las reacciones adversas graves reportadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes en aproximadamente 2 años después del inicio del tratamiento con adalimumab e incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección del tracto urinario, faringitis y herpes zóster.

En el estudio JIA-I, el 45% de los pacientes experimentaron una infección mientras recibían adalimumab con o sin MTX concomitante, en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones notificadas en pacientes tratados con adalimumab fueron generalmente similares a las observadas comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no reciben tratamiento con bloqueadores del TNF. Al inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en esta población de pacientes tratados con adalimumab, fueron dolor en el sitio de inyección y reacción en el sitio de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un evento adverso menos común en pacientes que recibieron adalimumab, fue el granuloma anular que no condujo a la interrupción del tratamiento con el medicamento del estudio.

En las primeras 48 semanas de tratamiento en el estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los pacientes e incluyeron principalmente reacciones de hipersensibilidad alérgica localizada y erupción alérgica.

En el estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con adalimumab que tenían anticuerpos anti-dsDNA basales negativos, desarrollaron títulos positivos después de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el estudio clínico.

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron elevaciones leves a moderadas de la creatina fosfoquinasa (CPK) en el estudio JIA-I. Se observaron elevaciones superiores a 5 veces el límite superior de lo normal en varios pacientes. Las concentraciones de CPK disminuyeron o volvieron a la normalidad en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes pudieron continuar con adalimumab sin interrupción.

En el estudio JIA-II, se estudió adalimumab en 32 pacientes de 2 a <4 años de edad o 4 años de edad y mayores con un peso inferior a 15 kg, con AIJ poliarticular. El perfil de seguridad para esta población de pacientes, fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes de 4 a 17 años de edad con AIJ poliarticular.

En el estudio JIA-II, el 78% de los pacientes experimentaron una infección mientras recibían adalimumab. Estos incluyeron nasofaringitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, otitis media, y fueron en su mayoría de leve a moderada en severidad. Se observaron infecciones graves en el 9% de los pacientes que recibieron adalimumab en el estudio, e incluyeron caries dental, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el estudio JIA-II, se observaron reacciones alérgicas no graves en el 6% de los pacientes e incluyeron urticaria intermitente y exantema, todos ellos de gravedad leve.

#### Estudios clínicos en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Adalimumab ha sido estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (APs) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio abierto y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo [ver *Estudios Clínicos (14,3, 14,4)*]. El perfil de seguridad en los pacientes con APs y tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas, fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, en los estudios de adalimumab RA-I a IV

#### Estudios clínicos de la enfermedad de Crohn

*Adultos:* El perfil de seguridad de adalimumab en 1478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn, en cuatro estudios controlados con placebo y dos estudios de extensión abiertos [ver *Estudios clínicos (14,5)*] fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

*Pacientes pediátricos de 6 a 17 años:* El perfil de seguridad de adalimumab en 192 pacientes pediátricos que participaron en un estudio doble ciego (Estudio PCD-I) y un estudio de extensión abierta [ver *Estudios Clínicos (14,6)*], fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.

Durante la fase de inducción abierta de 4 semanas del estudio PCD-I, las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en la población pediátrica tratada con adalimumab fueron dolor en el sitio de inyección y reacción en el sitio de inyección (6% y 5%, respectivamente).

Un total de 67% de los niños experimentaron alguna infección mientras recibían adalimumab en el estudio PCD-I. Estos incluyeron infección de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis.

Un total de 5% de los niños experimentaron una infección grave mientras recibían adalimumab en el

estudio PCD-I. Estas incluyeron infección viral, sepsis relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, influenza por H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el estudio PCD-I, se observaron reacciones alérgicas en el 5% de los niños, todas ellas no graves y principalmente reacciones localizadas.

#### Estudios clínicos en colitis ulcerosa

*Adultos:* El perfil de seguridad de adalimumab en 1010 pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) que participaron en dos estudios controlados con placebo y un estudio de extensión abierto [ver *Estudios Clínicos (14,7)*], fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

#### Estudios clínicos en psoriasis en placa

Adalimumab ha sido estudiado en 1696 sujetos con psoriasis en placa (Ps), en estudios de extensión abiertos y controlados con placebo [ver *Estudios Clínicos (14,8)*]. El perfil de seguridad de los sujetos con Ps tratados con adalimumab, fue similar al perfil de seguridad observado en los sujetos con AR con las siguientes excepciones. En las fases controladas con placebo de los estudios clínicos en sujetos con Ps, los sujetos tratados con adalimumab tuvieron una mayor incidencia de artralgias en comparación con los controles (3 vs. 1%).

## **6.2 Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del estudio. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido de anticuerpos neutralizantes) en un estudio, puede verse influenciada por varios factores, tales como la metodología del estudio, el manejo de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones puede ser engañosa la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación, con la incidencia de anticuerpos observados en otros estudios o con otros productos de adalimumab.

Hay dos estudios que se han utilizado para medir anticuerpos anti-adalimumab. Con el ensayo de ELISA, los anticuerpos contra adalimumab solo se pudieron detectar cuando las concentraciones séricas de adalimumab eran  $< 2$  mcg/ml. El ensayo ECL puede detectar títulos de anticuerpos anti-adalimumab independientes de las concentraciones de adalimumab en las muestras de suero. La incidencia del desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab (AAA) en pacientes tratados con adalimumab, se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2: Desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab determinado por ELISA y ensayo ECL en pacientes tratados con adalimumab**

Indicaciones		Duración del estudio	Incidencia de anticuerpos anti-adalimumab por ELISA (n/N)		Incidencia de anticuerpos anti-adalimumab mediante ensayo ECL (n/N)
			En todos los pacientes que recibieron adalimumab	En pacientes con concentraciones séricas de adalimumab < 2 mcg/ml	
Artritis reumatoide <sup>a</sup>		6 a 12 meses	5% (58/1062)	NÚM	NA
Artritis idiopática juvenil (AIJ)	4 a 17 años de edad <sup>b</sup>	48 semanas	16% (27/171)	NÚM	NA
	de 2 a 4 años o ≥ 4 años y con un peso < 15 kg	24 semanas	7% (1/15) <sup>c</sup>	NÚM	NA
Artritis psoriásica <sup>d</sup>		48 semanas <sup>e</sup>	13% (24/178)	NÚM	NA
Espondilitis anquilosante		24 semanas	9% (16/185)	NÚM	NA
Enfermedad de Crohn en adultos		56 semanas	3% (7/269)	8% (7/86)	NA
Enfermedad de Crohn pediátrica		52 semanas	3% (6/182)	10% (6/58)	NA
Colitis ulcerosa en adultos		52 semanas	5% (19/360)	21% (19/92)	NA
Psoriasis en placa <sup>f</sup>		Hasta 52 semanas <sup>g</sup>	8% (77/920)	21% (77/372)	NA

n: Número de pacientes con anticuerpos anti-adalimumab; NR: No reportado; NA: No aplicable (no realizado)

<sup>a</sup> En los pacientes que recibieron metotrexato concomitantemente (MTX), la incidencia de anticuerpos anti-adalimumab fue de 1% en comparación con 12% con la monoterapia con adalimumab

<sup>b</sup> En los pacientes que recibieron MTX concomitantemente, la incidencia de anticuerpos anti-adalimumab fue de 6% en comparación con 26% con la monoterapia con adalimumab

<sup>c</sup> Este paciente recibió MTX concomitante

<sup>d</sup> En los pacientes que recibieron MTX concomitantemente, la incidencia de desarrollo de anticuerpos fue del 7% en comparación con el 1% en AR

<sup>e</sup> Los sujetos se reclutaron después de completar 2 estudios previos de 24 semanas o 12 semanas de tratamiento.

<sup>f</sup> En los pacientes con psoriasis en placa que recibieron monoterapia con adalimumab y posteriormente se retiraron del tratamiento, la tasa de anticuerpos contra adalimumab después del retratamiento fue similar a la tasa observada antes del retiro.

<sup>g</sup> Un estudio de fase 2 de 12 semanas y un estudio de fase 3 de 52 semanas

*Artritis reumatoide y artritis psoriásica:* Los pacientes de los estudios RA-I, RA-II y RA-III se sometieron a pruebas en varios puntos de tiempo, para detectar

anticuerpos contra adalimumab mediante ELISA durante el período de 6 a 12 meses. No se observó una correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben dosis cada dos semanas pueden desarrollar anticuerpos con más frecuencia que los que reciben dosis semanales. En los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas como monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes con anticuerpos positivos que entre los pacientes con anticuerpos negativos. Se desconoce la inmunogenicidad a largo plazo de los productos de adalimumab.

### **6.3 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de los productos de adalimumab. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los productos adalimumab.

*Trastornos gastrointestinales:* Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso incluyendo perforaciones asociadas con diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas con apendicitis, pancreatitis

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* Pirexia

*Trastornos hepato-biliares:* Insuficiencia hepática, hepatitis

*Trastornos del sistema inmunitario:* Sarcoidosis

*Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):* Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)

*Trastornos del sistema nervioso:* Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular

*Trastornos respiratorios:* Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar, embolia pulmonar

*Reacciones cutáneas:* Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, psoriasis nueva o que empeora (todos los subtipos, incluyendo pustulosa y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea licenoide

*Trastornos vasculares:* Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Metotrexato**

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibieron metotrexato concomitantemente (MTX). Aunque el MTX redujo la aparente eliminación de adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de IDACIO® o MTX [ver *Farmacología Clínica (12,3)*].

### **7.2 Productos biológicos**

En estudios clínicos en pacientes con AR, se ha observado un mayor riesgo de infecciones graves con la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin beneficio adicional; Por lo tanto, el uso de IDACIO® con abatacept o anakinra no se recomienda en pacientes con AR [ver

*Advertencias y Precauciones (5,7, 5,11)*. También se ha observado una mayor incidencia de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab, que recibieron tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No hay suficiente información sobre el uso concomitante de IDACIO® y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, APs, EA, EC, CU, y Ps. La administración concomitante de IDACIO® con otros FARME de origen biológico (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF, no se recomienda en función del posible aumento del riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

### **7.3 Vacunas de microorganismos vivos**

Evite el uso de IDACIO® con vacunas de microorganismos vivos [*ver Advertencias y precauciones (5,10)*].

### **7.4 Sustratos del citocromo P450**

La formación de isoenzimas del CYP450 puede ser suprimida por el aumento de las concentraciones de citoquinas (por ejemplo, TNF $\alpha$ , IL-6) durante la inflamación crónica. Es posible que los productos que antagonizan la actividad de las citoquinas, tales como los productos de adalimumab, influyan en la formación de isoenzimas del CYP450. Al inicio o interrupción de IDACIO® en pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda el monitoreo de los efectos (por ejemplo, con warfarina) o la concentración del fármaco (por ejemplo, con ciclosporina o teofilina) y la dosis individual del medicamento puede ajustarse según sea necesario.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Los estudios disponibles con el uso de adalimumab durante el embarazo, no establecen de manera confiable una asociación entre adalimumab y los defectos congénitos mayores. Los datos clínicos están disponibles en la Organización de Especialistas en Información Teratológica (OTIS)/Registro de Embarazo “*MotherToBaby*” en mujeres embarazadas afectadas con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab. Los resultados del registro mostraron una incidencia de 10% para los defectos de nacimiento mayores con el uso en el primer trimestre de adalimumab en mujeres embarazadas con AR o EC y una incidencia de 7,5% para los defectos de nacimiento mayores en la cohorte de comparación pareada con la enfermedad. La falta de patrones de defectos de nacimiento importantes es tranquilizadora y las diferencias entre los grupos de exposición pudieron haber afectado la aparición de defectos de nacimiento (vea la sección de *Datos*).

Adalimumab se transfiere activamente a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y puede afectar la respuesta inmunitaria del bebé expuesto *in utero* (*ver Consideraciones clínicas*). En un estudio de desarrollo perinatal embrionario-fetal realizado en monos cinomolgos, no se observaron daños fetales ni malformaciones con la administración intravenosa de adalimumab durante la organogénesis y posteriormente en la gestación, a dosis que produjeron exposiciones hasta aproximadamente 373 veces la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) de 40 mg subcutáneos sin metotrexato (vea la sección de *Datos*).

Se desconoce el riesgo de antecedentes estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de antecedentes de defectos de

nacimiento, abortos u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de antecedentes estimado de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos, es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

### Consideraciones clínicas

#### *Riesgo embrionario/fetal y materno asociado a la enfermedad*

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos en el embarazo en mujeres con AR o enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se asocia con un aumento de la actividad de la enfermedad. Los resultados adversos del embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y bebés pequeños para la edad gestacional al nacer.

#### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

Los anticuerpos monoclonales se transportan a través de la placenta, cada vez más a medida que avanza el embarazo, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre (*ver la sección de Datos*). Deben considerarse los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados a lactantes expuestos a productos de adalimumab *in utero* [*ver Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

### Datos

#### *Datos en humanos*

Un registro prospectivo de la cohorte de exposición durante el embarazo realizado por la OTIS/*MotherToBaby* en los Estados Unidos y Canadá entre 2004 y 2016, comparó el riesgo de defectos mayores de nacimiento en bebés nacidos vivos de 221 mujeres (69 AR, 152 EC) tratados con adalimumab durante el primer trimestre y 106 mujeres (74 AR, 32 EC) no tratadas con adalimumab.

La cantidad de defectos mayores de nacimiento entre los lactantes nacidos vivos en las cohortes tratadas y no tratadas con adalimumab fue del 10% (AR 8,7%, EC 10,5%) y del 7,5% (AR 6,8%, EC 9,4%), respectivamente. La falta de patrones de defectos de nacimiento importantes es tranquilizadora y las diferencias entre los grupos de exposición pueden haber afectado la aparición de defectos de nacimiento. Este estudio no puede establecer de manera fiable si existe una asociación entre adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluyendo el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado.

En un estudio clínico independiente realizado en diez mujeres embarazadas con EII tratadas con adalimumab, se midieron las concentraciones de adalimumab en el suero materno, así como en sangre del cordón umbilical (n=10) y el suero infantil (n=8) el día del nacimiento. La última dosis de adalimumab se administró entre 1 y 56 días antes del parto. Las concentraciones de adalimumab fueron de 0,16-19,7 mcg/ml en sangre del cordón umbilical, de 4,28-17,7 mcg/ml en suero infantil y de 0-16,1 mcg/ml en suero materno. En todos los casos menos en uno, la concentración de adalimumab en sangre del cordón umbilical fue mayor que la concentración sérica materna, lo que sugiere que el adalimumab atraviesa activamente la placenta. Además, un lactante tenía concentraciones séricas en cada uno de los tiempos siguientes: 6 semanas (1,94 mcg/ml), 7 semanas (1,31 mcg/ml), 8 semanas (0,93 mcg/ml) y 11 semanas (0,53 mcg/ml), lo que sugiere que se puede detectar adalimumab en el suero de los lactantes expuestos en *in utero* durante al menos 3 meses desde el nacimiento.

#### *Datos en animales*

En un estudio de desarrollo perinatal embrionario-fetal, las monos cinomolgus embarazadas recibieron adalimumab desde los días 20 a 97 de gestación en dosis que produjeron exposiciones hasta 373 veces que las logradas con la DMRH sin metotrexato (sobre una base del área sobre la curva (AUC) con dosis IV maternas de hasta 100 mg/kg/semana). Adalimumab no provocó daños o malformaciones en los fetos .

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

Los datos limitados de los reportes de casos de la literatura médica publicada, describen la presencia de adalimumab en la leche humana en niveles de dosis infantiles de 0,1 a 1% de la concentración sérica materna. Los datos publicados sugieren que se espera que la exposición sistémica a un lactante amamantado sea baja, debido a que adalimumab es una molécula grande y se degrada en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, se desconocen los efectos de la exposición local en el tracto gastrointestinal. No hay reportes de efectos adversos de los productos de adalimumab en el lactante amamantado y no hay efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir IDACIO<sup>®</sup>, así como cualquier posible efecto adverso de IDACIO<sup>®</sup> en el niño amamantado o por la condición materna subyacente.

## 8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de IDACIO<sup>®</sup> ha sido establecida para:

- Reducción de los signos y síntomas de la AIJ poliarticular de moderada a grave actividad, en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.
- El tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores.

Una evaluación pediátrica demuestra que IDACIO<sup>®</sup> es seguro y eficaz para los pacientes pediátricos en las indicaciones para las cuales ha sido aprobada HUMIRA (adalimumab). Sin embargo, IDACIO<sup>®</sup> no está aprobado para tales indicaciones debido a la exclusividad de comercialización que existe para HUMIRA (adalimumab).

Debido a su inhibición del TNF $\alpha$ , los productos de adalimumab administrados durante el embarazo podrían afectar la respuesta inmunitaria en el recién nacido y el bebé expuestos *in utero*. Los datos de ocho lactantes expuestos a adalimumab *in utero* sugieren que adalimumab cruza la placenta [ver *Uso en poblaciones específicas (8,1)*]. Se desconoce la importancia clínica de las concentraciones elevadas de adalimumab en lactantes. Se desconoce la seguridad de administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados en bebés expuestos. Los riesgos y beneficios deben considerarse antes de vacunar a los bebés expuestos (con vacunas de microorganismos vivos o atenuados).

Se han reportado casos de linfoma después de la comercialización, incluyendo linfoma hepatoesplénico de células T y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF, incluidos los productos de adalimumab [ver *Advertencias y precauciones (5,2)*].

### Artritis idiopática juvenil

En el estudio JIA-I, se demostró que adalimumab reduce los signos y síntomas de la AIJ poliarticular activa en pacientes de 4 a 17 años de edad [ver *Estudios Clínicos (14,2)*]. En el estudio JIA-II, el perfil de seguridad de los pacientes de 2 a <4 años de edad fue similar al perfil de



seguridad de los pacientes de 4 a 17 años de edad con AIJ poliarticular [ver *Reacciones Adversas (6,1)*]. Los productos de adalimumab no se han estudiado en pacientes con AIJ poliarticular menores de 2 años de edad ni en pacientes con un peso inferior a 10 kg.

La seguridad del adalimumab en los pacientes de los estudios de AIJ poliarticular fue generalmente similar a la observada en adultos, con ciertas excepciones [ver *Reacciones Adversas (6,1)*].

La seguridad y la eficacia de los productos de adalimumab no ha sido establecida en pacientes pediátricos con AIJ menores de 2 años de edad.

### Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y la eficacia de los productos de adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa, ha sido establecida en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores. El uso de productos de adalimumab para esta indicación está respaldada por pruebas de estudios adecuados y bien controlados en adultos, con datos adicionales de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y de 52 semanas de duración, con dos concentraciones de dosis de adalimumab en 192 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) [ver *Reacciones Adversas (6,1)*, *Farmacología clínica (12,2, 12,3)*, *Estudios clínicos (14,6)*]. El perfil de reacciones adversas en pacientes de 6 a 17 años de edad fue similar al de los adultos.

La seguridad y la eficacia de los productos de adalimumab no ha sido establecida en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn menores de 6 años de edad.

## **8.5 Uso geriátrico**

Un total de 519 pacientes con AR de 65 años de edad y mayores, incluyendo 107 pacientes de 75 años de edad y mayores, recibieron adalimumab en los estudios clínicos RA-I a IV. No se observó ninguna diferencia global en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. La frecuencia de infección grave y malignidades entre los pacientes tratados con adalimumab de 65 años de edad y mayores, fue mayor que para los menores de 65 años de edad. Se deben considerar los beneficios y riesgos de IDACIO® en pacientes mayores de 65 años. En los pacientes tratados con IDACIO®, se debe vigilar de cerca el desarrollo de alguna infección o malignidad [ver *Advertencias y precauciones (5,1, 5,2)*].

## **10 SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han administrado dosis de hasta 10 mg/kg a pacientes en los estudios clínicos, sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda que el paciente sea monitoreado para vigilar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas o efectos e instituirse inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

## **11 DESCRIPCIÓN**

Adalimumab-aacf es un bloqueador del factor de necrosis tumoral. Adalimumab-aacf es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de la IgG1 creado mediante tecnología de exposición de fagos, que da como resultado un anticuerpo con regiones variables de cadena ligera y pesada y regiones constantes de IgG1:k humanas. Adalimumab-aacf se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos (ovario de hámster chino (CHO)) y se purifica mediante un proceso que incluye pasos específicos de inactivación viral y eliminación. Consta de 1330 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148

kilodaltons.

La solución inyectable de IDACIO® (adalimumab-aacf) se suministra como una solución estéril y sin conservadores para la administración subcutánea. El medicamento se suministra como una Pluma prellenada de dosis única (IDACIO® Pen) o como una jeringa de vidrio prellenada con 1 ml de dosis única. Dentro de la Pluma hay una jeringa de vidrio prellenada con 1 ml de dosis única. La solución de IDACIO® es clara e incolora a amarillo pálido, con un pH de aproximadamente 5,2.

Cada jeringa prellenada de 40 mg/0,8 ml o Pluma precargada suministra 0,8 ml (40 mg) del medicamento. Cada 0,8 ml de IDACIO® contienen adalimumab-aacf (40 mg) y ácido acético glacial (0,5 mg), trehalosa (54,8 mg), polisorbato 80 (0,8 mg), cloruro de sodio (2,3 mg) y agua inyectable. El hidróxido de sodio se añade para ajustar el pH.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de Acción**

Los productos de adalimumab se unen específicamente al TNF-alfa y bloquean su interacción con los receptores del TNF en la superficie celular p55 y p75. Los productos de adalimumab también lisan la superficie del TNF expresando células *in vitro* en presencia de complemento. Los productos de adalimumab no se unen ni inactivan a la linfoxina (TNF-beta). El TNF es una citocina natural que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales. Las concentraciones elevadas del TNF se encuentran en el líquido sinovial de los pacientes con AR, AIJ, APs y EA y juegan un papel importante tanto en la inflamación patológica como en la destrucción articular que son características distintivas de estas enfermedades. Las concentraciones elevadas del TNF también se encuentran en las placas de psoriasis. En Ps, el tratamiento con IDACIO® puede reducir el espesor epidérmico y la infiltración de células inflamatorias. Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y los mecanismos por los cuales los productos con adalimumab ejercen sus efectos clínicos.

Los productos de adalimumab también modulan las respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por el TNF, incluyendo cambios en las concentraciones de moléculas de adhesión responsables de la migración de los leucocitos (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con un IC50 de 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

### **12.2 Farmacodinamia**

Después del tratamiento con adalimumab, se observó una disminución en las concentraciones de sustancias reactivas de la fase aguda de inflamación (proteína C reactiva [PCR] y tasa de sedimentación eritrocitaria [ESR]) así como de citoquinas séricas (IL-6), en comparación con el valor basal en pacientes con artritis reumatoide. También se observó una disminución en las concentraciones de PCR en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Después de la administración de adalimumab también disminuyeron las concentraciones séricas de las metaloproteinasas de matriz (MMP-1 y MMP-3), que producen remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago.

### **12.3 Farmacocinética**

La farmacocinética de adalimumab fue lineal en el rango de dosis de 0,5 a 10 mg/kg después de la administración de una sola dosis intravenosa (los productos de adalimumab no están aprobados para su uso intravenoso). Después de la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg cada dos semanas y cada semana, las concentraciones medias de adalimumab en suero

en estado estacionario aumentaron aproximadamente proporcionalmente con la dosis en pacientes con AR. La vida media terminal en promedio fue de aproximadamente 2 semanas, variando de 10 a 20 días en todos los estudios. Los sujetos sanos y los pacientes con AR mostraron una farmacocinética similar de adalimumab.

Se estima que la exposición a adalimumab en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas es comparable a la de pacientes tratados con 40 mg cada semana.

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta promedio de adalimumab después de la administración de una dosis única subcutánea de 40 mg fue de 64%. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima fue de 5,5 días ( $131 \pm 56$  horas) y la concentración sérica máxima fue de  $4,7 \pm 1,6$  mcg/mL en sujetos sanos, después de una sola administración subcutánea de 40 mg de adalimumab.

### Distribución

El volumen de distribución (VSS) varió de 4,7 a 6,0 L después de la administración intravenosa de dosis que oscilaron entre 0,25 y 10 mg/kg en pacientes con AR.

### Eliminación

La farmacocinética de una dosis única de adalimumab en pacientes con AR se determinó en varios estudios, con dosis intravenosas que oscilaban entre 0,25 y 10 mg/kg. El aclaramiento sistémico de adalimumab es de aproximadamente 12 ml/h. En estudios a largo plazo con administración del medicamento durante más de dos años, no se observaron cambios en el aclaramiento a lo largo del tiempo en los pacientes con AR.

### Población de pacientes

*Artritis reumatoide y espondilitis anquilosante:* En pacientes que recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas, las concentraciones medias en estado estacionario de adalimumab, fueron de aproximadamente 5 mcg/ml y de 8 a 9 mcg/ml, sin y con tratamiento concomitante con MTX, respectivamente. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial de cinco pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96% a la observada en el suero de los pacientes. La farmacocinética de adalimumab en pacientes con EA fue similar a la de los pacientes con AR.

*Artritis psoriásica:* En pacientes que recibieron 40 mg cada dos semanas, el promedio de las concentraciones de adalimumab en el estado estacionario fueron de 6 a 10 mcg/ml y de 8,5 a 12 mcg/ml, sin y con tratamiento concomitante con MTX, respectivamente.

*Psoriasis en placa:* El promedio de las concentraciones de adalimumab en el estado estacionario, fue de aproximadamente 5 a 6 mcg/ml durante el tratamiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

*Enfermedad de Crohn en adultos:* Las concentraciones medias de adalimumab fueron de aproximadamente 12 mcg/mL en la Semana 2 y la Semana 4 después de recibir 160 mg en la Semana 0, seguido de 80 mg en la Semana 2. El promedio de las concentraciones en el estado estacionario fueron de 7 mcg/mL en la Semana 24 y en la Semana 56 durante el tratamiento con 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

*Colitis Ulcerativa en Adultos:* El promedio de las concentraciones de adalimumab fueron de aproximadamente 12 mcg/mL en la Semana 2 y la Semana 4 después de recibir 160 mg en la Semana 0, seguidas de 80 mg en la Semana 2. Las concentraciones en el estado estacionario fueron de aproximadamente 8 mcg/ml y 15 mcg/ml en la Semana 52, después de recibir una dosis de 40 mg de

adalimumab cada dos semanas y 40 mg cada semana, respectivamente.

### Efectos de los anticuerpos contra el medicamento sobre la farmacocinética

*Artritis reumatoide:* Se identificó una tendencia hacia un mayor aclaramiento aparente de adalimumab en presencia de anticuerpos anti-adalimumab.

### Poblaciones específicas

*Pacientes geriátricos:* Se observó un menor aclaramiento con el aumento de la edad en pacientes con AR de 40 a >75 años.

*Pacientes pediátricos:*

### Artritis idiopática juvenil :

- *De 4 a 17 años de edad:* Las concentraciones medias de adalimumab en el estado estacionario fueron de 6,8 mcg/ml y 10,9 mcg/ml en pacientes que pesan <30 kg y que reciban 20 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con MTX concomitante, respectivamente. Las concentraciones medias de adalimumab en estado estacionario fueron de 6,6 mcg/ml y 8,1 mcg/ml en pacientes con un peso  $\geq$ 30 kg que recibieron 40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con tratamiento concomitante con MTX, respectivamente.
- *De 2 a <4 años de edad o de 4 años o más con un peso inferior a 15 kg:* Las concentraciones medias de adalimumab en estado estacionario fueron de 6,0 mcg/ml y 7,9 mcg/ml en pacientes que recibieron el medicamento por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con tratamiento concomitante con MTX, respectivamente.

*Enfermedad de Crohn pediátrica:* Las concentraciones medias de adalimumab  $\pm$  DE fueron de 15,7 $\pm$ 6,5 mcg/ml en la semana 4 tras la administración de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, y de 10,5 $\pm$ 6,0 mcg/ml en la Semana 52, después de la administración de una dosis de 40 mg cada dos semanas en pacientes que pesaban  $\geq$  40 kg. Las concentraciones medias de adalimumab  $\pm$  DE fueron de 10,6 $\pm$ 6,1 mcg/ml en la semana 4 tras la administración de 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2, y de 6,9 $\pm$ 3,6 mcg/ml en la Semana 52 tras la administración de 20 mg cada dos semanas en pacientes que pesaban < 40 kg.

*Pacientes masculinos y femeninos :* No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género después de la corrección del peso corporal de los pacientes. Los sujetos sanos y los pacientes con artritis reumatoide mostraron una farmacocinética similar de adalimumab.

*Pacientes con insuficiencia renal o hepática:* No hay datos disponibles de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

*Concentraciones de factor reumatoide o PCR:* Se predijeron aumentos menores en el aclaramiento aparente en pacientes con AR que recibieron dosis inferiores a la recomendada, así como en pacientes con AR con concentraciones altas de factor reumatoide o PCR. Es poco probable que estos aumentos sean clínicamente importantes.

### Estudios de interacción farmacológica:

*Metotrexato:* El MTX redujo el aclaramiento aparente de adalimumab después de la administración de dosis únicas y múltiples en un 29% y un 44% respectivamente, en pacientes con AR [*ver Interacciones farmacológicas (7,1)*].

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo de la administración de productos de adalimumab en animales, para evaluar el potencial carcinogénico o su efecto sobre la fertilidad.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad del adalimumab fueron evaluadas en cinco estudios aleatorizados, doble ciego, en pacientes  $\geq 18$  años de edad con artritis reumatoide (AR) activa, diagnosticada de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (ACR). Los pacientes tenían al menos 6 articulaciones hinchadas y 9 articulaciones sensibles. Adalimumab se administró por vía subcutánea en combinación con metotrexato (MTX) (12,5 a 25 mg en los Estudios RA-I, RA-III y RA-V) o en monoterapia (Estudios RA-II y RA-V) o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (Estudio RA-IV).

El estudio RA-I evaluó a 271 pacientes que habían fallado al tratamiento con al menos uno pero no más de cuatro FARME y que tenían una respuesta inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 20, 40 o 80 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

El estudio RA-II evaluó a 544 pacientes que habían fallado al tratamiento con al menos un FARME. Se administraron dosis de placebo, 20 o 40 mg de adalimumab en monoterapia cada dos semanas o semanalmente durante 26 semanas.

El estudio RA-III evaluó a 619 pacientes que presentaban una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron placebo, 40 mg de adalimumab cada dos semanas con inyecciones de placebo en semanas alternas, o 20 mg de adalimumab semanalmente durante un máximo de 52 semanas. El estudio RA-III tuvo un criterio de valoración primario adicional a las 52 semanas, de inhibición de la progresión de la enfermedad (según lo detectado por los resultados de rayos X). Al término de las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la que recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante un máximo de 5 años.

El estudio RA-IV evaluó la seguridad en 636 pacientes que no tenían FARMEs o que se les permitió permanecer en su terapia reumatológica preexistente, siempre que el tratamiento fuera estable durante un mínimo de 28 días. Los pacientes fueron aleatorizados hacia 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

El estudio RA-V evaluó a 799 pacientes con AR de moderada a grave, con tiempo de evolución menor de 3 años, con edad  $\geq 18$  años y que no recibían MTX. Los pacientes se aleatorizaron para recibir MTX (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8), 40 mg de adalimumab cada dos semanas o terapia combinada de adalimumab/MTX durante 104 semanas. Se evaluó a los pacientes en busca de signos y síntomas, así como de progresión radiográfica del daño articular. La mediana de duración de la enfermedad entre los pacientes incluidos en el estudio fue de 5 meses. La mediana de dosis de MTX alcanzada fue de 20 mg.

#### Respuesta clínica

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que obtuvieron respuestas de acuerdo con la ACR, de 20, 50 y 70 puntos en los Estudios RA-II y III, se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3. Respuestas de acuerdo con el ACR, en los estudios RA-II y RA-III (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Estudio de monoterapia RA-II (26 semanas)			Estudio de la combinación con metotrexato RA-III (24 y 52 semanas)	
	Placebo	Adalimumab	Adalimumab	Placebo/MTX	Adalimumab/MTX
		40 mg cada dos semanas	40 mg semanales		40 mg cada dos semanas
	N=110	N=113	N=103	N=200	N=207
<b>ACR20</b>					
Mes 6	19%	46%*	53%*	30%	63%*
Mes 12	NA	NA	NA	24%	59%*
<b>ACR50</b>					
Mes 6	8%	22%*	35%*	10%	39%*
Mes 12	NA	NA	NA	10%	42%*
<b>ACR70</b>					
Mes 6	2%	12%*	18%*	3%	21%*
Mes 12	NA	NA	NA	5%	23%*
* p<0,01, adalimumab vs. placebo					

Los resultados del estudio RA-I fueron similares a los del estudio RA-III; los pacientes que recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas en el estudio RA-I también alcanzaron tasas de respuesta del ACR 20, 50 y 70 del 65%, 52% y 24%, respectivamente, en comparación con las respuestas de placebo del 13%, 7% y 3% respectivamente, a los 6 meses (p<0,01).

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta del ACR en los estudios RA-II y RA-III se muestran en la Tabla 4. Las tasas de respuesta del ACR y la mejora en todos los componentes de la respuesta del ACR se mantuvieron hasta la Semana 104. Durante los 2 años del estudio RA-III, el 20% de los pacientes tratados con adalimumab que recibieron 40 mg cada dos semanas, lograron una respuesta clínica importante, definida como el mantenimiento de una respuesta del ACR 70 durante un período de 6 meses. Las respuestas del ACR se mantuvieron en proporciones similares de pacientes hasta los 5 años con el tratamiento continuo con adalimumab en la fase abierta del estudio RA-III

**Tabla 4. Componentes de la respuesta del ACR en los estudios RA-II y RA-III**

Parámetro (mediana)	Estudio RA-II				Estudio RA-III			
	Placebo N=110		Adalimumab <sup>a</sup> N=113		Placebo/MTX N=200		Adalimumab <sup>a</sup> /MTX N=207	
	Línea basal	Semana 26	Línea basal	Semana 26	Línea basal	Semana 24	Línea basal	Semana 24
Número de articulaciones sensibles (0-68)	35	26	31	16*	26	15	24	8*

Número de articulaciones hinchadas (0-66)	19	16	18	10*	17	11	18	5*
Evaluación global del médico <sup>b</sup>	7,0	6,1	6,6	3,7*	6,3	3,5	6,5	2,0*
Evaluación global del paciente <sup>b</sup>	7,5	6,3	7,5	4,5*	5,4	3,9	5,2	2,0*
Dolor <sup>b</sup>	7,3	6,1	7,3	4,1*	6,0	3,8	5,8	2,1*
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>c</sup>	2,0	1,9	1,9	1,5*	1,5	1,3	1,5	0,8*
PCR (mg/dl)	3,9	4,3	4,6	1,8*	1,0	0,9	1,0	0,4*

<sup>a</sup> 40 mg de adalimumab administrado cada dos semanas

<sup>b</sup> Escala análoga visual; 0 = óptima, 10 = peor

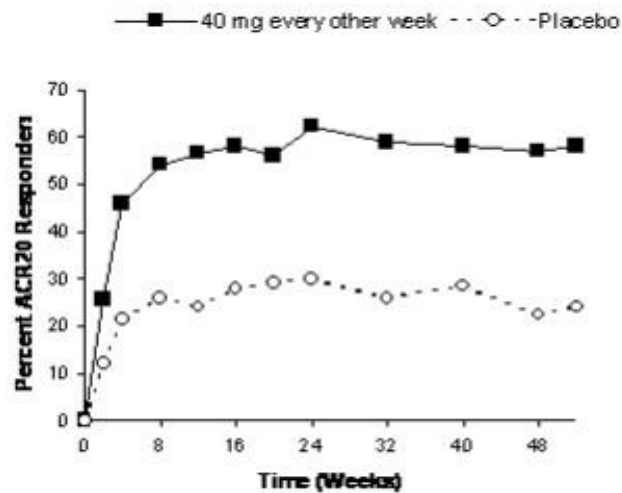
<sup>c</sup> Índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud; 0 = mejor, 3 = peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: Vestir/arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar objetos, agarrar, mantener la higiene y mantener la actividad diaria

\* p<0,001, adalimumab vs. placebo, basado en el cambio medio con respecto al valor basal

La evolución temporal de la respuesta ACR 20 en el estudio RA-III, se muestra en la Figura 1.

En el estudio RA-III, el 85% de los pacientes con respuestas ACR 20 en la Semana 24 mantuvieron la respuesta a las 52 semanas. El curso temporal de la respuesta ACR 20 en el estudio RA-I y en el estudio RA-II, fue similar.

**Figura 1. Respuestas del ACR 20 en el Estudio RA-III durante 52 semanas**



En el estudio RA-IV, el 53% de los pacientes tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas más atención estándar tuvieron respuesta del ACR 20 en la Semana 24, en comparación con el 35% de los pacientes tratados con placebo más atención estándar (p < 0,001). No se observaron reacciones adversas singulares relacionadas con la combinación de adalimumab y otros FARME.

En el estudio RA-V con pacientes con AR de inicio reciente sin recibir MTX, el tratamiento combinado de adalimumab con MTX condujo a mayores porcentajes de pacientes que obtuvieron respuestas del ACR que la monoterapia con MTX o la monoterapia con adalimumab en la Semana 52 y las respuestas

se mantuvieron en la Semana 104 (ver Tabla 5).

**Tabla 5. Respuestas del ACR en el Estudio RA-V (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX <sup>b</sup> N=257	Adalimumab <sup>c</sup> N=274	Adalimumab/MTX N=268
<b>ACR20</b>			
Semana 52	63%	54%	73%
Semana 104	56%	49%	69%
<b>ACR50</b>			
Semana 52	46%	41%	62%
Semana 104	43%	37%	59%
<b>ACR70</b>			
Semana 52	27%	26%	46%
Semana 104	28%	28%	47%
Respuesta clínica mayor <sup>a</sup>	28%	25%	49%
<sup>a</sup> La respuesta clínica mayor se define como lograr una respuesta del ACR70 durante un período continuo de seis meses <sup>b</sup> p<0,05, adalimumab/MTX frente a MTX en la respuesta ACR 20 p<0,001, adalimumab/MTX frente a MTX en la respuesta ACR 50 y 70, y respuesta clínica mayor <sup>c</sup> p<0,001, adalimumab/MTX frente a adalimumab			

En la Semana 52, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta del ACR en el estudio RA-V, mejoraron en el grupo de adalimumab/MTX y las mejoras se mantuvieron hasta la Semana 104.

#### Respuesta radiográfica

En el estudio RA-III, el daño estructural de las articulaciones se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio en la puntuación de nitidez total (TSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular (JSN) en el Mes 12, en comparación con el registro basal. Al inicio del estudio, la mediana de TSS fue de aproximadamente 55 en los grupos de placebo y 40 mg cada dos semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 6. Los pacientes tratados con la combinación de adalimumab/MTX mostraron menor progresión radiográfica a las 52 semanas, que los pacientes que recibieron MTX solo.

**Tabla 6. Cambios de la media radiográfica durante 12 meses en el estudio RA-III**

	Placebo/MTX	Adalimumab/M TX 40 mg cada dos semanas	Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (95% de confianza Intervalo*)	Valor P**
Puntuación aguda	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001
Puntuación de	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Puntuación	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002



\*Intervalos de confianza al 95% para las diferencias en las puntuaciones de cambio entre MTX y adalimumab.

En la extensión abierta del estudio RA-III, el 77% de los pacientes originales tratados con cualquier dosis de adalimumab se evaluaron radiográficamente a los 2 años. Los pacientes mantuvieron la inhibición del daño estructural, según lo medido por el TSS. Cincuenta y cuatro por ciento no tuvo progresión de daño estructural como se define por un cambio en el TSS de cero o menos. Cincuenta y cinco por ciento (55%) de los pacientes tratados originalmente con 40 mg de adalimumab cada dos semanas han sido evaluados radiográficamente a los 5 años. Los pacientes tenían inhibición continua del daño estructural, con un 50% que no mostraba progresión del daño estructural definida por un cambio en el TSS de cero o menos.

En el estudio RA-V, el daño estructural de las articulaciones se evaluó como en el estudio RA-III. Se observó una mayor inhibición de la progresión radiográfica, evaluada mediante cambios en el TSS, la puntuación de erosión y el JSN en el grupo de combinación de adalimumab/MTX en comparación con el grupo de monoterapia de MTX o adalimumab en la semana 52 y en la semana 104 (ver Tabla 7).

**Tabla 7. Cambio medio radiográfico\* en el estudio RA-V**

		<b>MTX<sup>A</sup> N=257</b>	<b>Adalimumab<sup>a,b</sup> N=274</b>	<b>Adalimumab/MTX N=268</b>
52 semanas	Puntuación aguda total	5,7 (4,2, 7,3)	3,0 (1,7, 4,3)	1,3 (0,5, 2,1)
	Puntuación de erosión	3,7 (2,7, 4,8)	1,7 (1,0, 2,4)	0,8 (0,4, 1,2)
	Puntuación de JSN	2,0 (1,2, 2,8)	1,3 (0,5, 2,1)	0,5 (0,0, 1,0)
104 semanas	Puntuación aguda total	10,4 (7,7, 13,2)	5,5 (3,6, 7,4)	1,9 (0,9, 2,9)
	Puntuación de erosión	6,4 (4,6, 8,2)	3,0 (2,0, 4,0)	1,0 (0,4, 1,6)
	Puntuación de JSN	4,1 (2,7, 5,4)	2,6 (1,5, 3,7)	0,9 (0,3, 1,5)

\* Promedio (intervalo de confianza al 95%)

<sup>a</sup> p<0,001, adalimumab /MTX frente a MTX a las semanas 52 y 104 y para adalimumab /MTX frente a adalimumab a las 104 semanas

<sup>b</sup> p<0,01, para adalimumab /MTX vs. Adalimumab a las 52 semanas

### Respuesta de función física

En los estudios RA-I a IV, adalimumab mostró una mejora significativamente mayor que el placebo en el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI), desde el inicio hasta el final del estudio, así como una mejora significativamente mayor que el placebo en los resultados de la salud, según la Encuesta Breve de Salud (SF 36). Se observó mejoría tanto en el Resumen de Componentes Físicos (PCS) como en el Resumen de Componentes Mentales (MCS).

En el estudio RA-III, el promedio de la mejora (IC al 95%) del cuestionario HAQ-DI con respecto al valor basal en la Semana 52, fue de 0,60 (0,55, 0,65) en los pacientes tratados con adalimumab y 0,25 (0,17, 0,33) en los pacientes que recibieron placebo/MTX (p<0,001). El sesenta y tres por ciento de los pacientes tratados con adalimumab lograron una mejoría de 0,5 o más en el cuestionario HAQ-DI

en la Semana 52 en la fase doble ciego del estudio. El 82% de estos pacientes mantuvo esa mejoría hasta la Semana 104 y una proporción similar de pacientes mantuvo esta respuesta hasta la Semana 260 (5 años) de tratamiento abierto. La mejora media en el SF-36 se mantuvo hasta el final de la evaluación en la semana 156 (3 años).

En el estudio RA-V, el cuestionario HAQ-DI y el componente físico del SF-36 mostraron una mejora mayor ( $p < 0,001$ ) para el grupo de tratamiento combinado con adalimumab/MTX versus la monoterapia con MTX o el grupo de monoterapia con adalimumab en la Semana 52, que se mantuvo hasta la Semana 104.

## **14.2 Artritis idiopática juvenil**

La seguridad y eficacia del adalimumab se evaluó en dos estudios (Estudios JIA-I y JIA-II), llevados a cabo en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJ).

### Estudio JIA-I.

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de retiro y de grupos paralelos, realizado en 171 pacientes de 4 a 17 años de edad con AIJ poliarticular. En el estudio, los pacientes fueron estratificados en dos grupos: Tratados con MTX o tratados sin MTX. Todos los pacientes tenían que mostrar signos de enfermedad moderada o gravemente activa a pesar del tratamiento previo con AINEs, analgésicos, corticosteroides o FARME. Se excluyó del estudio a todos los pacientes que recibieron tratamiento previo con cualquier FARME biológico.

El estudio incluyó cuatro fases: Una fase abierta de inducción (OL-LI; 16 semanas), una fase aleatorizada y doble ciego de retiro (DB; 32 semanas), una fase de extensión abierta (OLE-BSA; hasta 136 semanas) y una fase de dosis fija abierta (OLE-FD; 16 semanas). En las tres primeras fases del estudio se administró adalimumab basado en el área de la superficie corporal, a una dosis de 24 mg/m<sup>2</sup> hasta una dosis corporal total máxima de 40 mg por vía subcutánea (SC) cada dos semanas. En la fase OLE-FD, los pacientes fueron tratados con 20 mg de adalimumab SC cada dos semanas si su peso era inferior a 30 kg y con 40 mg de adalimumab SC cada dos semanas si su peso era de 30 kg o más. Los pacientes permanecieron en dosis estables de AINEs o prednisona ( $\leq 0,2$  mg/kg/día o 10 mg/día máximo).

Los pacientes que mostraron una respuesta pediátrica de ACR 30 al final de la fase OL-LI, fueron aleatorizados hacia la fase doble ciego (DB) del estudio y recibieron adalimumab o placebo cada dos semanas durante 32 semanas o hasta que la enfermedad se exacerbó. La exacerbación de la enfermedad se definió como un empeoramiento de  $\geq 30\%$  con respecto al inicio del estudio, en  $\geq 3$  de 6 criterios básicos pediátricos del ACR,  $\geq 2$  articulaciones activas y una mejoría de  $> 30\%$  en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas o en el momento de la exacerbación de la enfermedad durante la fase DB, los pacientes fueron tratados en la fase de extensión abierta basada en el régimen BSA (OLE-BSA), antes de convertirse a un régimen de dosis fija basado en el peso corporal (fase OLE-FD).

### *Respuesta clínica en el estudio JIA-I.*

Al final de la fase OL-LI de 16 semanas, el 94% de los pacientes en el grupo MTX y el 74% de los pacientes en el grupo sin MTX, eran pacientes pediátricos con respuesta del ACR 30. En la fase DB, un número significativamente menor de pacientes que recibieron adalimumab experimentaron una exacerbación de la enfermedad en comparación con el placebo, tanto sin MTX (43 vs. 71%) como con MTX (37 vs. 65%). Más pacientes tratados con adalimumab continuaron mostrando respuestas pediátricas de ACR 30/50/70 en la Semana 48, en

comparación con los pacientes tratados con placebo. Las respuestas pediátricas del ACR se mantuvieron durante un máximo de dos años en la fase OLE en los pacientes que recibieron adalimumab durante todo el estudio.

### Estudio JIA-II

Adalimumab se evaluó en un estudio abierto y multicéntrico en 32 pacientes de 2 a <4 años de edad o más de 4 años con un peso menor a 15 kg y con AIJ poliarticular de moderada a grave actividad. La mayoría de los pacientes (97%) recibieron por lo menos 24 semanas de tratamiento con adalimumab en dosis de 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 20 mg cada dos semanas, en una sola inyección SC, hasta un máximo de 120 semanas de duración. Durante el estudio, la mayoría de los pacientes utilizaron MTX concomitante y solo algunos estaban recibiendo corticosteroides o AINEs. El objetivo principal del estudio fue la evaluación de la seguridad [ver *Reacciones Adversas (6,1)*].

### **14.3 Artritis psoriásica**

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en 413 pacientes con artritis psoriásica (APs). Al finalizar ambos estudios, 383 pacientes se reclutaron en un estudio de extensión abierta, en el que se administraron 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

En el estudio APs-I participaron 313 pacientes adultos con APs de moderada a grave actividad (>3 articulaciones hinchadas y >3 articulaciones sensibles), que presentaban una respuesta inadecuada a la terapia con AINEs en una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (DIP) (N=23); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis en placa) (N=210); (3) artritis *mutilans* (N=1); (4) APs asimétrica (N=77); o (5) similares a EA (N=2). Los pacientes tratados con MTX (158 de 313 pacientes) en el momento de su ingreso (dosis estable de ≤30 mg/semana durante > 1 mes) podían continuar con MTX con la misma dosis. Durante el estudio se administraron dosis de adalimumab de 40 mg o placebo cada dos semanas durante el período doble ciego de 24 semanas.

En comparación con el placebo, el tratamiento con adalimumab produjo mejoras en las medidas de la actividad de la enfermedad (ver Tablas 8 y 9). Entre los pacientes con APs que recibieron adalimumab, las respuestas clínicas fueron evidentes en algunos pacientes en el momento de la primera visita (dos semanas) y se mantuvieron hasta las 88 semanas en el estudio abierto en curso. Se observaron respuestas similares en pacientes con cada uno de los subtipos de artritis psoriásica, aunque pocos pacientes se ingresaron con los subtipos de artritis *mutilans* y espondilitis anquilosante. Las respuestas fueron similares entre los pacientes que recibían o no terapia concomitante con MTX al inicio del estudio.

Los pacientes con afectación psoriásica de al menos tres por ciento de área de superficie corporal (ASC), fueron evaluados para las respuestas del índice de gravedad y área psoriásica (PASI). A las 24 semanas, la cantidad de pacientes que lograron una mejora del 75% o 90% en el PASI fueron del 59% y 42%, respectivamente en el grupo de adalimumab (N=69), en comparación con el 1% y 0% respectivamente en el grupo de placebo (N=69) (p<0,001). Las respuestas del PASI fueron evidentes en algunos pacientes desde el momento de la primera visita (dos semanas). Las respuestas fueron similares en los pacientes que recibían o no terapia concomitante con MTX al inicio del estudio.

### **Tabla 8. Respuestas del ACR en el estudio APs-I (porcentaje de pacientes)**

	Placebo N=162	Adalimumab* N=151
<b>ACR20</b>		
Semana 12	14%	58%
Semana 24	15%	57%
<b>ACR50</b>		
Semana 12	4%	36%
Semana 24	6%	39%
<b>ACR70</b>		
Semana 12	1%	20%
Semana 24	1%	23%

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

**Tabla 9. Componentes de la actividad de la enfermedad en el estudio APs-I.**

Parámetro: Mediana	Placebo N=162		Adalimumab* N=151	
	Línea basal	24 semanas	Línea basal	24 semanas
Núm. de articulaciones dolorosas <sup>a</sup>	23,0	17,0	20,0	5,0
Número de articulaciones hinchadas <sup>b</sup>	11,0	9,0	11,0	3,0
Evaluación global del médico <sup>c</sup>	53,0	49,0	55,0	16,0
Evaluación global del paciente <sup>c</sup>	49,5	49,0	48,0	20,0
Dolor <sup>c</sup>	49,0	49,0	54,0	20,0
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>d</sup>	1,0	0,9	1,0	0,4
PCR (mg/dl) <sup>e</sup>	0,8	0,7	0,8	0,2

\* p<0,001 en las comparaciones de adalimumab vs. placebo basadas en el promedio de cambios

<sup>a</sup> Escala 0-78

<sup>b</sup> Escala 0-76

<sup>c</sup> Escala análoga visual; 0=mejor, 100=peor

<sup>d</sup> Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud; 0=mejor, 3=peor; mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: Vestir/novio, levantarse, comer, caminar, llegar, agarre, mantenga la higiene y mantenga la actividad diaria.

<sup>e</sup> Rango normal: 0-0,287 mg/dL

Se observaron resultados similares en un estudio adicional de 12 semanas de duración en 100 pacientes con artritis psoriásica moderada a grave, que presentaban una respuesta subóptima a la terapia con FARME, manifestada por  $\geq 3$  articulaciones sensibles y  $\geq 3$  articulaciones hinchadas en el momento del reclutamiento.

#### Respuesta radiográfica

Los cambios radiográficos se evaluaron en los estudios de APs. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio del estudio y en la Semana 24 durante el período de doble ciego cuando los pacientes recibían adalimumab o placebo y en la Semana 48 cuando todos los pacientes recibían adalimumab en forma abierta. Un puntaje agudo total modificado (MTSS), que incluía articulaciones interfalángicas distales (es decir, no idénticas al TSS utilizado para la artritis reumatoide), fue utilizado por radiólogos lectores cegados al grupo de

tratamiento, para evaluar las radiografías.

Los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mayor inhibición de la progresión radiográfica en comparación con los pacientes tratados con placebo y este efecto se mantuvo a las 48 semanas (ver Tabla 10).

**Tabla 10. Cambio en la puntuación SHARP total modificada en la artritis psoriásica**

	Placebo N=141	Adalimumab N=133	
	Semana 24	Semana 24	Semana 48
Media de la línea de base	22,1	23,4	23,4
Cambio medio $\pm$ SD	0,9 $\pm$ 3,1	-0,1 $\pm$ 1,7	-0,2 $\pm$ 4,9*
* <0,001 para la diferencia entre adalimumab, semana 48 y placebo, semana 24 (análisis primario)			

#### Respuesta de la función física

En el estudio APs-I, la función física y la discapacidad se evaluaron utilizando el Índice de Discapacidad HAQ (HAQ-DI) y la Encuesta de Salud SF-36. Los pacientes tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas mostraron una mayor mejoría con respecto al valor basal, en la puntuación del HAQ-DI (disminuciones medias de 47% y 49% en las semanas 12 y 24 respectivamente) en comparación con el placebo (disminuciones medias de 1% y 3% en las semanas 12 y 24 respectivamente). En las semanas 12 y 24, los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mayor mejoría con respecto al valor basal en la puntuación del Resumen del Componente Físico SF-36 en comparación con los pacientes tratados con placebo, y ningún empeoramiento en la puntuación del Resumen del Componente Mental SF-36. La mejora de la función física basada en el HAQ-DI se mantuvo durante un máximo de 84 semanas de la fase abierta del estudio.

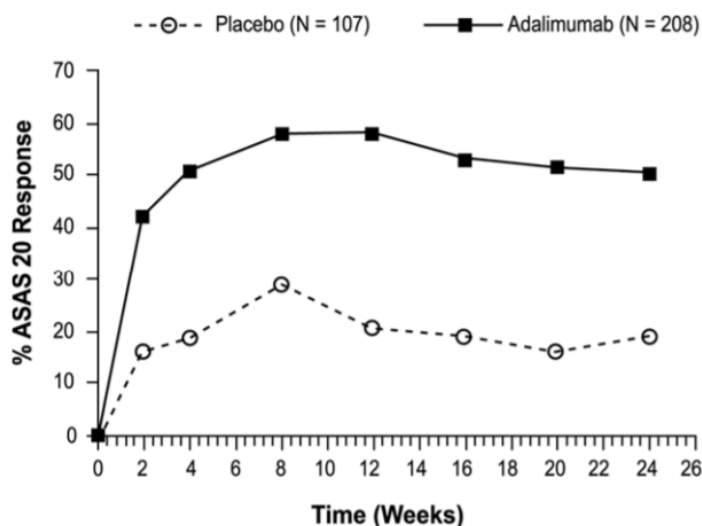
#### **14.4 Espondilitis anquilosante**

La seguridad y eficacia de 40 mg de adalimumab cada dos semanas se evaluaron en 315 pacientes adultos en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas, en pacientes con espondilitis anquilosante activa (EA) que presentaban una respuesta inadecuada a glucocorticoides, AINEs, analgésicos, metotrexato o sulfasalazina. LA EA activa se definió como pacientes que cumplieron al menos dos de los tres criterios siguientes: (1) una puntuación del índice de actividad de Bath para la EA (BASDAI)  $\geq$  4 cm; (2) la puntuación de la escala análoga visual (EVA) para el dolor total de espalda  $\geq$  40 mm y (3) rigidez matutina  $\geq$  1 hora. El período ciego fue seguido por un período abierto durante el cual los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas por vía subcutánea, durante un máximo de 28 semanas adicionales.

La mejoría en las medidas de la actividad de la enfermedad se observó por primera vez en la semana 2 y se mantuvo durante 24 semanas, tal como se muestra en la Figura 2 y la Tabla 11.

Las respuestas de los pacientes con anquilosis espinal total (n=11) fueron similares a las de los pacientes sin anquilosis total.

**Figura 2. Respuesta del ASAS 20 por visita, en el Estudio EA-I.**



A las 12 semanas, las respuestas de ASAS 20/50/70 se obtuvieron en el 58%, 38% y 23%, respectivamente, de los pacientes que recibieron adalimumab, en comparación con el 21%, 10% y 5%, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ). Se observaron respuestas similares en la semana 24 y se mantuvieron en los pacientes que recibieron adalimumab en forma abierta durante un máximo de 52 semanas.

Una mayor cantidad de pacientes tratados con adalimumab (22%) alcanzó un nivel bajo de actividad de la enfermedad a las 24 semanas (definido como un valor  $< 20$  [en una escala de 0 a 100 mm] en cada uno de los cuatro parámetros de respuesta de ASAS), en comparación con los pacientes tratados con placebo (6%).

**Tabla 11. Componentes de la actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante**

	Placebo N=107		Adalimumab N=208	
	Media de la línea basal	Media de la Semana 2	Media de la línea basal	Media de la Semana 2
Criterios de respuesta de ASAS 20 *				
Evaluación global de la enfermedad por el paciente	65	60	63	38
Dolor total de espalda *	67	58	65	37
Inflamación <sup>b*</sup>	6,7	5,6	6,7	3,6
BASFI <sup>*</sup>	56	51	52	34
Puntuación de BASDAI <sup>d*</sup>	6,3	5,5	6,3	3,7
Puntuación de BASMI <sup>e*</sup>	4,2	4,1	3,8	3,3
Tragus a pared (cm)	15,9	15,8	15,8	15,4
Flexión lumbar (cm)	4,1	4,0	4,2	4,4
Rotación cervical (grados)	42,2	42,1	48,4	51,6
Flexión lateral lumbar (cm)	8,9	9,0	9,7	11,7
Distancia intermaleolar (cm)	92,9	94,0	93,5	100,8
PCR <sup>f*</sup>	2,2	2,0	1,8	0,6

<sup>a</sup> Porcentaje de sujetos con al menos una mejoría del 20% y de 10 unidades de medida en la Escala Análoga Visual (EVA), donde 0 = “ninguno” y 100 = “grave”

<sup>b</sup> Media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI (definidas en d)

<sup>c</sup> Índice Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath

<sup>d</sup> Índice de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante de Bath

<sup>e</sup> Índice de Metrología de la Espondilitis Anquilosante de Bath

<sup>f</sup> Proteína C reactiva (mg/dL)

\* Estadísticamente significativo para comparaciones entre adalimumab y placebo en la semana 24

Un segundo estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, de 82 pacientes con espondilitis anquilosante, mostró resultados similares.

Los pacientes tratados con adalimumab mejoraron con respecto al valor basal en la puntuación del Cuestionario de Calidad de Vida de la Espondilitis Anquilosante (ASQoL) (-3,6 frente a -1,1) y en la puntuación del Resumen de Componentes físicos (PCS) de la Encuesta de salud de Forma Breve (SF-36) (7,4 frente a 1,9) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 24.

#### **14.5 Enfermedad de Crohn en adultos**

La seguridad y la eficacia de múltiples dosis de adalimumab se evaluaron en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa, EC (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI)  $\geq 220$  y  $\leq 450$ ) en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. El 79% de los pacientes continuaron recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

La inducción de la remisión clínica (definida como un puntaje del CAI  $< 150$ ) se evaluó en dos estudios. En el estudio EC-I, se aleatorizaron 299 pacientes que no recibían bloqueadores del TNF hacia uno de los cuatro grupos de tratamiento: El grupo de placebo recibió placebo en las Semanas 0 y 2, el grupo de 160/80 recibió 160 mg de adalimumab en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, el grupo de 80/40 recibió 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2, y el grupo de 40/20 recibió 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la Semana 4.

En el segundo estudio de inducción, Estudio EC-II, 325 pacientes que habían perdido la respuesta a la terapia con infliximab previa o eran intolerantes a la misma, se aleatorizaron 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 resultados clínicos se evaluaron en la Semana 4.

El mantenimiento de la remisión clínica se evaluó en el Estudio EC-III.

En este estudio, 854 pacientes con enfermedad activa recibieron adalimumab en diseño abierto, 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2. Posteriormente, los pacientes se aleatorizaron en la Semana 4 para recibir 40 mg de adalimumab cada dos semanas, 40 mg de adalimumab cada semana o placebo. La duración total del estudio fue de 56 semanas. Los pacientes con respuesta clínica (disminución del ICD  $\geq 70$ ) en la Semana 4, se estratificaron y analizaron por separado de los que no habían tenido respuesta clínica en la Semana 4.

#### **Inducción de la remisión clínica**

Un mayor porcentaje de los pacientes tratados con 160/80 mg de adalimumab logró la inducción de remisión clínica versus placebo en la Semana 4, independientemente de si los pacientes

eran vírgenes a tratamiento con bloqueadores del TNF (EC-I), o habían perdido respuesta o eran intolerantes al infliximab (EC-II) (ver Tabla 12).

**Tabla 12. Inducción de la remisión clínica en los estudios EC-I y EC-II (porcentaje de pacientes)**

	EC-I.		EC-II	
	Placebo N=74	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Semana 4				
Remisión clínica	12%	36%*	7%	21%*
Respuesta clínica	34%	58%**	34%	52%**

La remisión clínica es una puntuación del índice CDAI < 150; la respuesta clínica es una disminución del índice CDAI de al menos 70 puntos.

\* p<0,001 para adalimumab vs. placebo en comparación pareada proporcional

\*\* p<0,01 para adalimumab vs. placebo en comparación pareada proporcional

#### Mantenimiento de la remisión clínica

En el estudio EC-III en la semana 4, el 58% (499/854) de los pacientes estaban en respuesta clínica y se evaluaron en el análisis primario. En las semanas 26 y 56, mayores proporciones de pacientes que estaban en respuesta clínica en la semana 4 lograron remisión clínica en el grupo de mantenimiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en comparación con los pacientes del grupo de mantenimiento de placebo (ver Tabla 13). El grupo que recibió tratamiento con adalimumab cada semana no mostró tasas de remisión significativamente más altas, en comparación con el grupo que recibió adalimumab cada dos semanas.

**Tabla 13. Mantenimiento de la remisión clínica en el EC-III (porcentaje de pacientes)**

	Placebo	40 mg de adalimumab cada dos semanas
	N=170	N=172
<b>Semana 26</b>		
Remisión clínica	17%	40%*
Respuesta clínica	28%	54%*
<b>Semana 56</b>		
Remisión clínica	12%	36%*
Respuesta clínica	18%	43%*

La remisión clínica es una puntuación del índice CDAI < 150; la respuesta clínica es una disminución del índice CDAI de al menos 70 puntos.

\*p<0,001 para las comparaciones pareadas de adalimumab frente a placebo

De aquellos pacientes con respuesta a la Semana 4 que lograron remisión durante el estudio, los pacientes del grupo de adalimumab cada dos semanas mantuvieron la remisión durante más tiempo que los pacientes del grupo de mantenimiento con placebo. Entre los pacientes que no respondieron a la



Semana 12, la terapia continuó más allá de las 12 semanas sin dar lugar a un número significativamente mayor de respuestas.

#### **14.6 Enfermedad de Crohn pediátrica**

Se llevó a cabo un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración, con 2 concentraciones de dosis de adalimumab (Estudio PCD-I) en 192 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa (definida por un Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI) > 30). Los pacientes incluidos habían tenido durante los dos años anteriores una respuesta inadecuada a los corticosteroides o a un inmunomodulador (tales como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato). Se permitió que los pacientes que habían recibido previamente un bloqueador del TNF se incluyeran si habían tenido previamente pérdida de respuesta o intolerancia a ese bloqueador del TNF.

Los pacientes recibieron terapia de inducción abierta en una dosis basada en su peso corporal ( $\geq 40$  kg y  $< 40$  kg). Los pacientes que pesaban  $\geq 40$  kg recibieron 160 mg (en la Semana 0) y 80 mg (en la Semana 2). Los pacientes que pesaban  $< 40$  kg recibieron 80 mg (en la Semana 0) y 40 mg (en la Semana 2). En la Semana 4, los pacientes de cada categoría de peso corporal ( $\geq 40$  kg y  $< 40$  kg) se aleatorizaron 1:1 hacia uno de los dos regímenes de dosis de mantenimiento (dosis alta y dosis baja). La dosis alta fue de 40 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $\geq 40$  kg y de 20 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $< 40$  kg. La dosis baja fue de 20 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $\geq 40$  kg y de 10 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $< 40$  kg.

Durante todo el estudio se permitió la administración de dosis estables concomitantes de corticosteroides (dosis de prednisona  $\leq 40$  mg/día o equivalente) e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato).

En la semana 12, los pacientes que experimentaron una exacerbación de la enfermedad (aumento de la PCDAI de  $\geq 15$  desde la Semana 4 y PCDAI absoluta > 30) o que no respondieron (no lograron una disminución en la PCDAI de  $\geq 15$  desde el inicio del estudio durante 2 visitas consecutivas con al menos 2 semanas de diferencia), se les permitió aumentar la dosis (es decir, cambiar de la dosis con enmascaramiento cada dos semanas a la dosis con enmascaramiento cada semana); los pacientes que aumentaron la dosis se consideraron fracasos al tratamiento.

Al inicio del estudio, el 38% de los pacientes recibía corticoesteroides y el 62% de los pacientes recibía un inmunomodulador. Cuarenta y cuatro por ciento (44%) de los pacientes habían perdido previamente la respuesta o eran intolerantes a un bloqueador del TNF. La mediana de la puntuación basal del PCDAI fue de 40.

De los 192 pacientes en total, 188 pacientes completaron el período de inducción de 4 semanas, 152 pacientes completaron 26 semanas de tratamiento y 124 pacientes completaron 52 semanas de tratamiento. El cincuenta y uno por ciento (51%) (48/95) de los pacientes en el grupo de dosis de mantenimiento baja aumentó la dosis y el 38% (35/93) de los pacientes en el grupo de dosis de mantenimiento alta aumentó la dosis.

En la Semana 4, el 28% (52/188) de los pacientes se encontraban en remisión clínica (definida como un puntaje del PCDAI  $\leq 10$ ).

Las proporciones de pacientes en remisión clínica (definida como PCDAI  $\leq 10$ ) y respuesta clínica (definida como reducción de PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio), se evaluaron en las Semanas 26 y 52.

En ambas semanas 26 y 52, la proporción de pacientes en remisión clínica y respuesta clínica fue numéricamente mayor en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis baja (Tabla

14). El régimen de mantenimiento recomendado es de 20 mg cada dos semanas para pacientes que pesen < 40 kg y de 40 mg cada dos semanas para pacientes que pesen ≥ 40 kg. La dosificación semanal no es el régimen de dosificación de mantenimiento recomendado [ver *Dosis y administración (2.3)*].

**Tabla 14. Remisión Clínica y Respuesta Clínica en el Estudio PCD-I.**

	<b>Dosis de mantenimiento baja † (20 o 10 mg cada dos semanas)</b>	<b>Dosis de mantenimiento alta # (40 o 20 mg cada dos semanas)</b>
<b>Semana 26</b>		
Remisión clínica ‡	28%	39%
Respuesta clínica	48%	59%
<b>Semana 52</b>		
Remisión clínica ‡	23%	33%
Respuesta clínica	28%	42%

† La dosis de mantenimiento baja fue de 20 mg cada dos semanas para pacientes con un peso de ≥ 40 kg y 10 mg cada dos semanas para pacientes que pesen < 40 kg.

# La dosis alta de mantenimiento fue de 40 mg cada dos semanas para pacientes que pesaban ≥ 40 kg y 20 mg cada dos semanas para pacientes que pesen < 40 kg.

‡ Remisión clínica definida como PCDAI ≤ 10.

La respuesta clínica se define como una reducción del PCDAI de al menos 15 puntos respecto al valor basal.

#### 14.7 Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación de la escala Mayo de 6 a 12 en un total de 12 puntos, con una subpuntuación de endoscopia de 2 a 3 en una escala de 0 a 3), a pesar del tratamiento concurrente o previo con inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-MP en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudios CU-I y CU-II). En ambos estudios se reunieron pacientes vírgenes a tratamiento con bloqueadores del TNF, pero el Estudio CU-II también permitió el ingreso de pacientes que perdieron la respuesta o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF. El cuarenta por ciento (40%) de los pacientes inscritos en el estudio CU-II, habían utilizado previamente otro bloqueador del TNF.

Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos e inmunosupresores. En los estudios CU-I y II, los pacientes recibían aminosalicilatos (69%), corticosteroides (59%) y/o azatioprina o 6-MP (37%) al inicio del estudio. En ambos estudios, el 92% de los pacientes recibieron al menos uno de estos medicamentos.

En la Semana 8 se evaluó en ambos estudios la inducción de la remisión clínica (definida como una puntuación de la escala de Mayo ≤ 2 sin subpuntuaciones individuales > 1). En el estudio CU-II se evaluaron la remisión clínica en la Semana 52 y la remisión clínica sostenida (definida como remisión clínica en las Semanas 8 y 52).

En el estudio CU-I, se aleatorizaron 390 pacientes vírgenes a tratamiento con bloqueadores del TNF hacia uno de los tres grupos de tratamiento para el análisis primario de la eficacia. El grupo de placebo recibió placebo en las Semanas 0, 2, 4 y 6. El grupo de 160/80 recibió 160 mg de

adalimumab en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, y el grupo de 80/40 recibió 80 mg de adalimumab en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2. Después de la Semana 2, los pacientes de ambos grupos de tratamiento con adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas.

En el estudio CU-II, se aleatorizaron 518 pacientes para recibir 160 mg de adalimumab en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg cada dos semanas desde la Semana 4 hasta la Semana 50, o placebo desde la Semana 0 y cada dos semanas hasta la Semana 50. Se permitió la reducción gradual de corticoides a partir de la Semana 8.

En ambos estudios CU-I y CU-II, un mayor porcentaje de los pacientes tratados con 160/80 mg de adalimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo, logró la inducción de la remisión clínica. En el estudio CU-II, un mayor porcentaje de los pacientes tratados con 160/80 mg de adalimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo, logró una remisión clínica sostenida (remisión clínica en ambas semanas 8 y 52) (Tabla 15).

**Tabla 15. Inducción de la remisión clínica en los estudios CU-I y CU-II y remisión clínica sostenida en el estudio CU-II (porcentaje de pacientes)**

	Estudio CU-I.			Estudio CU-II		
	Placebo N=130	Adalimu mab 160/80 mg N=130	Diferencia del tratamiento (IC 95%)	Placebo N=246	Adalimu mab 160/80 mg N=248	Diferencia del tratamiento (IC 95%)
Inducción de Remisión clínica (remisión clínica en la Semana 8)	9,2%	18,5%	9,3%* (0,9%, 17,6%)	9,3%	16,5%	7,2%* (1,2%, 12,9%)
Remisión clínica sostenida (remisión clínica en ambas Semanas 8 y 52)	N / A	N / A	N / A	4,1%	8,5%	4,4%* (0,1%, 8,6%)

La remisión clínica se define como una puntuación de Mayo  $\leq 2$  sin subpuntuaciones individuales  $> 1$ .

CI=intervalo de confianza; N / A=No aplicable

En el estudio CU-I, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la remisión clínica entre el grupo de adalimumab 80/40 mg y el grupo de placebo en la Semana 8.

En el estudio CU-II, el 17,3% (43/248) del grupo de adalimumab se encontraban en remisión clínica en la Semana 52 en comparación con el 8,5% (21/246) en el grupo de placebo (diferencia de tratamiento: 8,8%; intervalo de confianza (IC) al 95%: [2,8%, 14,5%];  $p < 0,05$ ).

En el subgrupo de pacientes del estudio CU-II con uso previo de bloqueadores del TNF, la diferencia de tratamiento en la inducción de la remisión clínica, pareció ser menor que la observada en toda la población del estudio, y las diferencias de tratamiento en la remisión clínica sostenida y la remisión clínica en la Semana 52, parecían ser similares a las observadas en toda la población del estudio. El

subgrupo de pacientes con uso previo de bloqueadores del TNF logró la inducción de la remisión clínica en el 9% (9/98) del grupo de adalimumab versus 7% (7/101) en el grupo de placebo, y la remisión clínica sostenida en el 5% (5/98) del grupo de adalimumab versus 1% (1/101) en el grupo de placebo. En el subgrupo de pacientes con uso previo de bloqueadores del TNF, el 10% (10/98) estaban en remisión clínica en la Semana 52 en el grupo de adalimumab, versus el 3% (3/101) en el grupo de placebo.

#### 14.8 Psoriasis en placa

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 1696 sujetos adultos con psoriasis en placa crónica (Ps) moderada a grave, que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

El estudio Ps-I evaluó a 1212 sujetos con Ps crónica con  $\geq 10\%$  de afectación del área de superficie corporal (ASC), con un puntaje en la escala de Evaluación Global del Médico (PGA) de al menos moderada gravedad de la enfermedad y un Índice de Área y Gravedad de Psoriasis (PASI)  $\geq 12$ , en el que se realizaron tres períodos de tratamiento. En el período A, los sujetos recibieron placebo o adalimumab en una dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguida de una dosis de 40 mg cada dos semanas a partir de la Semana 1. Después de 16 semanas de tratamiento, los sujetos que alcanzaron al menos una respuesta PASI de 75 en la semana 16, definida como una mejora de la puntuación PASI de al menos 75% con respecto al valor basal, ingresaron al período B y recibieron 40 mg de adalimumab en forma abierta cada dos semanas.

Después de 17 semanas de tratamiento e forma abierta, los sujetos que mantuvieron al menos una respuesta PASI de 75 en la semana 33 y que fueron aleatorizados originalmente para recibir terapia activa en el período A, se volvieron a aleatorizar hacia 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 inicial media del PASI fue de 19 y la puntuación inicial de la evaluación global del médico varió en el rango de “moderada” (53%), “grave” (41%) o “muy grave” (6%).

El estudio Ps-II evaluó a sujetos con psoriasis crónica en placa con  $\geq 10\%$  de afectación del ASC y PASI  $\geq 12$ ; 99 pacientes fueron aleatorizados hacia adalimumab y a 48 sujetos hacia placebo. Los sujetos recibieron placebo, o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1 durante 16 semanas. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación media basal del PASI fue de 21 y la puntuación basal del PGA fue “moderada” (41%), “grave” (51%) y “muy grave” (8%).

Los estudios Ps-I y II evaluaron la cantidad de sujetos que lograron una enfermedad “clara” o “mínima” en la escala de PGA de 6 puntos y la cantidad de sujetos que lograron una reducción en la puntuación de PASI de al menos 75% (PASI 75), desde el inicio del estudio en la Semana 16 (ver Tabla 17 y 18).

Además, el estudio Ps-I evaluó la proporción de sujetos que mantuvieron una PGA de enfermedad “clara” o “mínima” o una respuesta PASI 75 después de la Semana 33 y en o antes de la Semana 52.

**Tabla 17. Resultados de eficacia a las 16 semanas en el Estudio Ps-I. Número de sujetos (%)**

	Adalimumab 40 mg cada dos semanas	Placebo
	N = 814	N = 398
PGA: Clara o mínima*	506 (62 %)	17 (4 %)

PASI 75	578 (71 %)	26 (7 %)
<p>* Claro = sin elevación de placas, sin escamas, alguna hiperpigmentación o coloración difusa rosa o roja  Mínimo = Posible pero difícil de determinar si hay una ligera elevación de la placa por encima de la piel normal, alguna sequedad superficial con algo de coloración blanca, hasta alguna coloración roja</p>		

**Tabla 18. Resultados de la eficacia a las 16 semanas en el Estudio Ps-II. Número de sujetos (%)**

	Adalimumab 40 mg cada dos semanas	Placebo
	N = 99	N = 48
PGA: Clara o mínima*	70 (71 %)	5 (10 %)
PASI 75	77 (78 %)	9 (19 %)
<p>* Claro = sin elevación de placas, sin escamas, alguna hiperpigmentación o coloración difusa rosa o roja  Mínimo = Posible pero difícil de determinar si hay una ligera elevación de la placa por encima de la piel normal, alguna sequedad superficial con algo de coloración blanca, hasta alguna coloración roja</p>		

Además, en el Estudio Ps-I, los sujetos que recibieron adalimumab y que mantuvieron un PASI 75 se volvieron a aleatorizar hacia adalimumab (N = 250) o placebo (N = 240) en la Semana 33. Después de 52 semanas de tratamiento con adalimumab, más sujetos que recibieron adalimumab mantuvieron su eficacia, en comparación con los sujetos que fueron re-aleatorizados hacia placebo en base al esquema de mantenimiento del PGA de enfermedad “clara” o “mínima” (68 vs. 28%) o un PASI 75 (79 vs. 43%).

Un total de 347 pacientes con respuesta estable participaron en una evaluación de retiro del fármaco y retratamiento, en un estudio de extensión abierto. La mediana de tiempo hasta la recaída (disminución a PGA “moderada” o peor) fue de aproximadamente 5 meses. Durante el período de ausencia de tratamiento, ningún sujeto experimentó transformación hacia psoriasis pustulosa o eritrodérmica. Un total de 178 sujetos que tuvieron recidiva, reiniciaron el tratamiento con 80 mg de adalimumab, luego 40 mg cada dos semanas a partir de la Semana 1. En la Semana 16, el 69% (123/178) de los sujetos tuvieron una respuesta de PGA “clara” o “mínima”.

En un estudio aleatorizado y doble ciego (Estudio Ps-III) se comparó la eficacia y la seguridad de adalimumab versus placebo en 217 sujetos adultos. Los sujetos en el estudio debían presentar psoriasis crónica en placa de al menos intensidad moderada en la escala PGA, afectación de las uñas de al menos intensidad moderada en la escala de Evaluación Global de la Psoriasis en las Uñas (PGA-F) evaluada por el médico, de 5 puntos, así como un Índice Modificado de Gravedad de la Psoriasis en las Uñas (mNAPSI) en la uña diana de  $\geq 8$ , y una afectación de acuerdo a la escala ASC de al menos 10% o una afectación del ASC de al menos 5% con una puntuación de mNAPSI total para todas las uñas de  $\geq 20$ . Los sujetos 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 tratamiento abierto con adalimumab durante 26 semanas adicionales. Este estudio evaluó la proporción de sujetos que lograron una evaluación “clara” o “mínima” con al menos una mejora de 2 grados en la escala PGA-

F y la cantidad de sujetos que lograron al menos una mejora del 75% con respecto al valor basal en la puntuación mNAPSI (mNAPSI 75) en la Semana 26.

En la Semana 26, una mayor proporción de sujetos en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo, alcanzó el criterio de evaluación final del PGA-F. Además, una mayor cantidad de sujetos en el grupo de adalimumab que en el grupo de placebo, logró un puntaje del mNAPSI 75 en la Semana 26 (ver Tabla 19).

**Tabla 19. Resultados de eficacia a las 26 semanas**

Criterio de evaluación final	Adalimumab 40 mg Cada dos semanas* N=109	Placebo N=108
PGA-F: $\geq$ Mejoría de 2 grados y enfermedad <i>clara o mínima</i>	49%	7%
MNAPSI 75	47%	3%

\* Los sujetos recibieron 80 mg de adalimumab en la Semana 0, seguido de 40 mg cada dos semanas a partir de la Semana 1.

En el Estudio Ps-III también se evaluó el dolor de las uñas y se observó mejoría en el dolor de las mismas.

## 15 REFERENCIAS

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 17 Registries, 2000-2007.

## 16 PRESENTACIÓN COMERCIAL / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La solución inyectable de IDACIO<sup>®</sup> (adalimumab-aacf) se presenta en una solución transparente e incolora a amarillo pálido, estéril, sin conservadores, para la administración subcutánea. Están disponibles las siguientes presentaciones de empaque.

- **IDACIO<sup>®</sup> Pen - 40 mg/0,8 mL, caja de cartón con 2 unidades**

IDACIO<sup>®</sup> se suministra en una caja que contiene 2 sobres con torunda y alcohol y una bandeja. La bandeja contiene dos Plumas de dosis única, cada una en su interior con una jeringa de vidrio prellenada de 1 ml, con una aguja de ½ pulgadas de calibre 29, que proporciona 40 mg/0,8 ml de IDACIO<sup>®</sup>. El tapón del émbolo de la jeringa y la cubierta de la aguja no están fabricados con látex de caucho natural. El número de NDC es 65219-554-08

- **IDACIO<sup>®</sup> Pen 40 mg/0,8 mL - Paquete de inicio para psoriasis en placa**

IDACIO<sup>®</sup> se suministra en una caja que contiene 4 sobres con torunda y alcohol y 2 bandejas (paquete de inicio para psoriasis en placa). Cada bandeja contiene dos Plumas de dosis única, cada una de las cuales en su interior contiene una jeringa de vidrio prellenada de 1 ml, con una aguja de ½ pulgadas con un calibre de 29, que proporciona 40 mg/0,8 ml de IDACIO<sup>®</sup>. El tapón del émbolo de la jeringa y la cubierta de la aguja no están fabricados con látex de caucho natural. El número del NDC es 65219-554-28.

- **IDACIO® Pen 40 mg/0,8 mL - Paquete de Inicio para la Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa**

IDACIO® se suministra en una caja que contiene 6 sobres con torunda y alcohol y 3 bandejas (paquete de inicio para la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Cada bandeja contiene dos Plumas de dosis única, cada una de los cuales contiene en su interior una jeringa de vidrio prellenada de 1 ml, con una aguja de ½ pulgadas con un calibre de 29, que proporciona 40 mg/0,8 ml de IDACIO®. El tapón del émbolo de la jeringa y la cubierta de la aguja no están fabricados con látex de caucho natural. El número del NDC es 65219-554-38.

- **IDACIO®: jeringa prellenada con 40 mg/0,8 ml. Caja de cartón con 2 unidades**

IDACIO® se suministra en una caja que contiene 2 sobres con torundas y alcohol y una bandeja. La bandeja contiene una jeringa de vidrio prellenada de 1 ml, de dosis única, con una aguja de ½ pulgadas con un calibre de 29, que proporciona 40 mg/0,8 ml de IDACIO®. El tapón del émbolo de la jeringa y la cubierta de la aguja no están fabricados con látex de caucho natural. El número del NDC es 65219-556-18.

#### Almacenamiento y estabilidad

No se utilice después de la fecha de caducidad indicada en el empaque. IDACIO® debe refrigerarse a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). NO CONGELAR. No lo utilice si está congelado, incluso si se ha descongelado.

Almacenar en el cartón original hasta el momento de la administración para proteger de la luz.

Si es necesario, por ejemplo, cuando se viaja, IDACIO® puede almacenarse a temperatura ambiente hasta un máximo de 77 °F (25 °C) durante un período de hasta 28 días, con protección contra la luz. IDACIO® debe desecharse si no se utiliza dentro del período de 28 días. Registre la fecha en que IDACIO® se retira por primera vez del refrigerador en los espacios provistos en la caja.

No almacene IDACIO® en el calor o frío extremos.

## **17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE**

Recomiende al paciente o al profesional de la salud que lea la Información para el Paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

#### Infecciones

Informe a los pacientes que IDACIO® puede reducir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir infecciones. Indique a los pacientes la importancia de ponerse en contacto con su médico si presentan algún síntoma de infección, tales como tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de infecciones por el virus de la hepatitis B [*ver Advertencias y precauciones (5,1, 5,2, 5,4)*].

#### Neoplasias malignas

Informar a los pacientes sobre el riesgo de malignidades mientras reciben IDACIO® [*ver Advertencias y Precauciones (5,2)*]

#### Reacciones de hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan cualquier síntoma de reacciones de hipersensibilidad graves.

#### Otras condiciones médicas

Aconseje a los pacientes que informen a su médico cualquier signo de enfermedades nuevas o que

empeoran, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades neurológicas, trastornos autoinmunes o citopenias. Recomiende a los pacientes que informen de cualquier síntoma que sugiera una citopenia, tales como moretones, sangrado o fiebre persistente [ver *Advertencias y precauciones (5.5, 5.6, 5.8, 5.9)*].

#### Instrucciones sobre la técnica de inyección

Informe a los pacientes que la primera inyección debe realizarse bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado. Si un paciente o cuidador va a administrar IDACIO<sup>®</sup>, instruirle en las técnicas de inyección y evaluar su capacidad para inyectar por vía subcutánea, para garantizar la administración adecuada de IDACIO<sup>®</sup> [ver *Instrucciones de uso*].

En el caso de los pacientes que vayan a utilizar la Pluma IDACIO<sup>®</sup>, indíqueles que :

- Retiren el tapón de la aguja de la Pluma y empuje y sujete la Pluma firmemente contra la piel en el sitio de inyección elegido.
- Active la Pluma pulsando el botón de inyección. El clic indica el inicio de la inyección.
- Mantenga la Pluma IDACIO<sup>®</sup> contra la piel hasta que la inyección del líquido haya terminado.
- Sabrá que la inyección ha terminado cuando el émbolo de la jeringa se mueva completamente hacia abajo hasta la parte inferior del cuerpo de la jeringa transparente, para permitir que el protector de seguridad cubra la aguja.

Indique a los pacientes que desechen las agujas y jeringas usadas o la Pluma usada en un recipiente de eliminación de objetos punzantes aprobado por la FDA, inmediatamente después de su uso. **Indique a los pacientes que no desechen las agujas y jeringas o Plumas sueltos en la basura doméstica.** Indique a los pacientes que si no tienen un recipiente para la eliminación de objetos punzantes aprobado por la FDA, pueden usar un recipiente para el hogar que esté hecho de un plástico resistente, que se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a los pinchazos sin que los objetos punzantes puedan salir, vertical y estable durante el uso, resistente a las fugas, y debidamente etiquetados para advertir de residuos peligrosos dentro del contenedor.

Indique a los pacientes que cuando el contenedor de eliminación de objetos punzantes esté casi lleno, deberán seguir las directrices de la comunidad para obtener la forma correcta de desechar el contenedor de eliminación de objetos punzantes. Indique a los pacientes que puede haber leyes estatales o locales con respecto a la eliminación de agujas y jeringas usadas. Refiera a los pacientes al sitio web de la FDA en <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal> para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzantes y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzantes en la ciudad en la que viven.

**Indique a los pacientes que no desechen su contenedor de desechos de objetos punzantes usados en la basura doméstica, a menos que las directrices de la comunidad lo permitan. Indique a los pacientes que no reciclen el contenedor de eliminación de objetos punzantes usados.**

Fabricado por: Fresenius Kabi USA, LLC  
Lake Zurich, IL 60047, USA  
Número de licencia en los EE. UU. XXX