FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Amsparity solución inyectable 20 mg/0,4 mL en jeringa prellenada
Amsparity solución inyectable 40 mg/0,8 mL en jeringa prellenada
Amsparity solución inyectable 40 mg/0,8 mL (pluma prellenada)
Amsparity solución inyectable 40 mg/0,8 mL en frasco ampolla de uso único
(Adalimumab)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amsparity solución inyectable en jeringa prellenada o vial de dosis única.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amsparity 20 mg solución inyectable en jeringa prellenada
Cada jeringa prellenada de dosis única de 0,4 mL contiene 20 mg de adalimumab[1].

Amsparity 40 mg solución inyectable en jeringa prellenada o **frasco ampolla**
Cada jeringa prellenada de dosis única de 0,8 mL contiene 40 mg de adalimumab[1].

Amsparity 40 mg/0,8 mL solución inyectable **(pluma prellenada ~~autoinyector)~~**
Cada vial de dosis única de 0,8 mL contiene 40 mg de adalimumab[1].

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante producido en células de ovario de hámster chino[2].

Lista de excipientes
~~Para ver la lista completa de excipientes, consulte la Sección 6.1.~~

Listado de excipientes según lo aprobado en el registro sanitario.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
21 ABR 2021
Firma Profesional

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable **(inyección)**

Solución transparente, entre incolora y un color marrón muy claro[3].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1.Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)
AMSPARITY en combinación con metotrexato se indica para:
- El tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes adultos cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (incluido el metotrexato) no haya sido la adecuada.
- El tratamiento de la artritis reumatoide severa, activa y progresiva en adultos que no hayan recibido anteriormente un tratamiento con metotrexato.

AMSPARITY se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato sea inapropiado.
Se ha demostrado que el adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular, medida por medio de rayos X, y mejora la función física cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil
Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
AMSPARITY en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes desde los 2 años que hayan presentado una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por sus siglas en inglés).
AMSPARITY se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato sea inapropiado (para conocer la eficacia en la monoterapia, consulte la Sección 5.1). El adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 2 años.

Artritis Relacionada con Entesitis
AMSPARITY se indica para el tratamiento de la artritis activa relacionada con entesitis en pacientes de 6 años o mayores que hayan presentado una respuesta inadecuada, o sean intolerantes, a la terapia convencional.

Espondiloartritis Axial
Espondilitis anquilosante (EA)
AMSPARITY se indica para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa y severa que hayan presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional.
Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA
AMSPARITY se indica para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial severa sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación determinados a partir de un aumento del nivel de la proteína C reactiva (PCR) y/o una imagen por resonancia magnética (IRM) que hayan presentado una respuesta inadecuada, o sean intolerantes, a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Artritis psoriásica
AMSPARITY se indica para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada a la administración anterior de una terapia con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Se ha demostrado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

que el adalimumab reduce la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por medio de rayos X, en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (consulte la Sección 5.1), y que mejora la función física.

Psoriasis

AMSPARITY se indica para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa en pacientes adultos que sean candidatos para recibir una terapia sistémica.

Psoriasis en Placa Pediátrica

AMSPARITYse indica para el tratamiento de la psoriasis en placa pediátrica crónica severa en niños y adolescentes a partir de los 4 años que hayan presentado una respuesta inadecuada a la terapia tópica y las fototerapias, o bien son candidatos inadecuados para estos procedimientos.

Hidradenitis Supurativa

AMSPARITY se indica para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS) activa moderada a severa (acné inverso) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional para la HS.

Enfermedad de Crohn

AMSPARITY se indica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severamente activa en pacientes adultos que no hayan presentado una respuesta a pesar de un ciclo terapéutico completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor, o en pacientes intolerantes o con contraindicaciones para estas terapias.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

AMSPARITY se indica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severamente activa en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años) que hayan presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluida la terapia nutricional primaria y un corticosteroide y/o un inmunosupresor, o en pacientes pediátricos intolerantes o con contraindicaciones para estas terapias.

Colitis ulcerosa

AMSPARITY se indica para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severamente activa en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos los corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o en pacientes intolerantes o con contraindicaciones médicas para estas terapias.

Uveítis

AMSPARITY se indica para el tratamiento de la uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis no infecciosas en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada a los corticosteroides, en pacientes en necesidad de ahorradores de corticosteroides o cuando el tratamiento con corticosteroides sea inapropiado.

Uveítis Pediátrica

AMSPARITY se indica para el tratamiento de la uveítis anterior no infecciosa pediátrica crónica en pacientes a partir de los 2 años que hayan presentado una respuesta inadecuada o sean intolerantes a la terapia convencional, o cuando esta sea inapropiada

4.2.Posología y método de administración

El tratamiento con Amsparity lo deben iniciar y supervisar médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica Amsparity Se recomienda a los oftalmólogos consultar con un especialista antes de iniciar el tratamiento con Amsparity (consulte la Sección 4.4).

Los pacientes se pueden autoadministrar Amsparity si su proveedor de salud lo estima apropiado, y con seguimiento médico, según necesidad.

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

Posología

Artritis Reumatoide

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

Se puede continuar la administración de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos **(AINE)** o analgésicos durante el tratamiento con Amsparity. Con respecto a la combinación con **medicamentos antirreumáticos (**DMARD), a excepción del metotrexato, consulte la Sección 6.

Durante la monoterapia, algunos pacientes que presentaron una disminución en su respuesta a Amsparity 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar con un aumento en la dosificación a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clíniea normalmente se logra en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar la terapia continua en los pacientes que no presenten respuesta durante este período.

Interrupción de la Dosis

Es posible que se deba interrumpir la dosis, por ejemplo, antes de una cirugía o si ocurre una infección seria. Los datos disponibles indican que la reintroducción del tratamiento con adalimumab después de una interrupción de 70 días o más lleva a las mismas magnitudes de respuesta clínica y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción de la dosis.

Espondilitis Anquilosante, Espondiloartritis Axial sin Evidencia Radiográfica de EA y Artritis Psoriásica.

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como una dosis única mediante una inyección subcutánea.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se logra en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar la terapia continua en los pacientes que no presenten respuesta durante este período.

Psoriasis

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

Se debe reconsiderar cuidadosamente la administración continua del tratamiento por más de 16 semanas en los pacientes que no presenten respuesta durante este período.

Después de las 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada a Amsparity 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento en la dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua con 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en un paciente que haya tenido respuesta inadecuada después del aumento de la dosificación. Si se logra una respuesta adecuada con 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, la dosificación se puede reducir posteriormente a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis Supurativa

El régimen de dosis recomendado de Amsparity para los pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg iniciales en el Día 1 (administrados en un día o divididos en dos días consecutivos). seguidos por 80 mg dos semanas después, en el Día 15. Dos semanas después (Día 29) se continúa con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. De ser necesario, se puede continuar la administración de antibióticos durante el tratamiento con Amsparity. Se recomienda que el paciente utilice un líquido antiséptico tópico en sus lesiones por HS a diario durante el tratamiento con Amsparity.

Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento después de las 12 semanas en los pacientes que no presenten mejorías en este período.

Si se interrumpe el tratamiento, se puede volver a administrar Amsparity 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas.

El beneficio y los riesgos del tratamiento continuado a largo plazo se debe evaluar periódicamente.

Enfermedad de Crohn

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El régimen de inducción de dosis de Amsparity para los pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguidos de 40 mg en la Semana 2. En caso de que exista la necesidad de obtener una respuesta más rápida a la terapia, se puede utilizar el régimen de 160 mg en la Semana 0 (administrados en un día o divididos en dos días consecutivos) y, seguido de 80 mg en la Semana 2, siempre y cuando se tenga en cuenta que el riesgo de padecer eventos adversos es más alto durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante una inyección subcutánea. Opcionalmente, si un paciente interrumpe la administración de Amsparity y se repiten los signos y síntomas de la enfermedad, se le debe volver a administrar Amsparity. No existe mucha experiencia en cuanto a la readministración del medicamento después de 8 semanas desde la dosis previa.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la administración de corticosteroides se puede disminuir gradualmente de acuerdo con las directrices de práctica clínica.

Algunos pacientes que hayan presentado una disminución en su respuesta a Amsparity 40 mg cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento en la dosificación a 40 mg de Amsparity cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no hayan tenido respuesta en la Semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continua hasta la Semana 12. Se debe reconsiderar cuidadosamente la terapia continua en los pacientes que no presenten respuesta durante este período.

Colitis Ulcerosa

El régimen recomendado de dosis inicial de inducción de Amsparity para los pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a grave es de 160 mg en la Semana 0 (administrados en un día o divididos en dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante una inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la administración de corticosteroides se puede disminuir gradualmente de acuerdo con las directrices de práctica clínica.

Algunos pacientes que hayan presentado una disminución en su respuesta a Amsparity 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento en la dosificación a 40 mg de Amsparity cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se logra en el plazo de 2 semanas a 8 semanas de tratamiento. La terapia con Amsparity no se debe continuar en pacientes que no presenten respuesta durante este período.

Uveítis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de una semana después de la administración de la dosis inicial. Existe experiencia limitada en cuanto la iniciación del tratamiento con Amsparity sola **como monoterapia**. El tratamiento con Amsparity se puede iniciar en combinación con corticosteroides y/o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Los corticosteroides concomitantes **pueden ser ajustados** se pueden disminuir gradualmente de acuerdo con la práctica clínica, después de dos semanas del inicio del tratamiento con Amsparity

Se recomienda evaluar anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento continuado a largo plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

No se requieren ajustes de la dosis.

Insuficiencia hepática y/o renal

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

Población pediátrica

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular desde los 2 años ***de edad***

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

Tabla 1. Dosis de Amsparity para Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

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

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se logra en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente la terapia continua en los pacientes que no presenten respuesta durante este período.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes de 6 años o más con artritis relacionada con entesitis se basa en el peso corporal (Tabla 2). Amsparity se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Amsparity para Pacientes con Artritis Relacionada con Entesitis

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

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

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes entre 4 años y 17 años con psoriasis en placa se basa en el peso corporal (Tabla 3); Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Amsparity para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placa

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

Se debe considerar cuidadosamente la terapia continua después de las 16 semanas en los pacientes que no presenten respuesta durante este período.

Si se indica un retratamiento con Amsparity se deben seguir las instrucciones mencionadas anteriormente sobre las dosis y duración del tratamiento.

La seguridad del adalimumab en los pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado por una media de 13 meses.

El adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidradenitis Supurativa en Adolescentes (a partir de 12 años, con peso de al menos 30 kg)

No existen ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología del adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado farmacocinético y la simulación.

La dosis recomendada de Amsparity es de 80 mg en la Semana 0 seguidos de 40 mg cada dos semanas desde la Semana 1 mediante inyección subcutánea.

En los pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Amsparity 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un aumento en la dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

De ser necesario, se puede continuar la administración de antibióticos durante el tratamiento con Amsparity Se recomienda que el paciente utilice un líquido antiséptico tópico en sus lesiones por HS a diario durante el tratamiento con Amsparity

Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento después de las 12 semanas en los pacientes que no presenten mejorías en este período.

Si se interrumpe el tratamiento, se puede volver a administrar Amsparity según corresponda.

El beneficio y los riesgos del tratamiento continuado a largo plazo se debe evaluar periódicamente.

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

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de Amsparity para pacientes de entre 6 años y 17 años con enfermedad de Crohn se basa en el peso corporal (Tabla 4). Amsparity se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Amsparity para Pacientes Pediátricos con Enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento desde la Semana 4
<40 kg	• 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 En caso de existir la necesidad de obtener una respuesta más rápida a la terapia, teniendo en cuenta que el riesgo de sufrir eventos adversos puede ser más alto con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la siguiente dosis: • 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2	20 mg cada dos semanas
≥40 kg	• 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 En caso de existir la necesidad de obtener una respuesta más rápida a la terapia, teniendo en cuenta que el riesgo de sufrir eventos adversos puede ser más alto con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la siguiente dosis: • 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	40 mg cada dos semanas

Los pacientes que hayan presentado una respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la dosificación:

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

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en los sujetos que no presenten respuesta al cabo de Semana 12.

El adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

Uveítis Pediátrica

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Tabla 5. Dosis de Amsparity para Pacientes Pediátricos con Uveítis

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

Cuando se inicia la terapia con Amsparity, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg en pacientes con <30 kg o de 80 mg en pacientes con ≥30 kg una semana antes del comienzo de la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre la administración de dosis de carga de adalimumab en niños menores de 6 años.

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

Se recomienda evaluar anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento continuado a largo plazo.

Colitis Ulcerosa Pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del adalimumab en niños de 4 años a 17 años. No existen datos disponibles. Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial Incluida la Espondilitis Anquilosante

El adalimumab no tiene ningún uso relevante en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Método de Administración

Amsparity se administra por medio de una inyección subcutánea.

Amsparity se puede mantener a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa ni la cubierta de la jeringa mientras deja que alcance la temperatura ambiente. Inspeccione minuciosamente la solución en la jeringa prellenada o el vial de dosis única de Amsparity en busca de material particulado y decoloración antes de administrar la inyección subcutánea. Si se observan partículas o decoloración, no administre el producto. Amsparity no contiene preservantes (consulte la Sección 6.6); por tanto, deseche las porciones no administradas del medicamento[4].

Los pacientes que utilicen una jeringa de Amsparity deben inyectar todo el contenido de la jeringa[4].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las inyecciones se deben administrar en distintos lugares del muslo o el abdomen. Alterne entre diferentes lugares de inyección y no administre el medicamento en zonas en donde la piel se encuentre sensible al tacto, con moretones, roja o dura[4].

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1 **aprobados en el registro sanitario.**

Tuberculosis activa u otras infecciones severas, como septicemia e infecciones oportunistas (consulte la Sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (Clase III/IV de la **Asociación de Cardiología de Nueva York** New York Heart Association [NYHA, por sus siglas en inglés]) (consulte la Sección 4.4).

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Trazabilidad

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

Infecciones

Los pacientes que consumen antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) son más susceptibles a sufrir infecciones serias. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe monitorear atentamente a los pacientes para detectar la presencia de infecciones (incluida la tuberculosis) antes, durante y después del tratamiento con Amsparity. Debido a que la eliminación del adalimumab puede durar hasta cuatro meses, se debe continuar el monitoreo durante este período.

No se debe iniciar el tratamiento con Amsparity en pacientes con infecciones activas, incluidas infecciones crónicas o localizadas, hasta que se logre controlarlas. En pacientes que se hayan expuesto a la tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Amsparity antes de iniciar la terapia (consulte el apartado *Otras Infecciones Oportunistas*).

Se debe monitorear atentamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con Amsparity y, además, se los debe someter a una evaluación de diagnóstico completa. Se debe interrumpir la administración de Amsparity si un paciente desarrolla una nueva infección seria o septicemia, y se debe iniciar un tratamiento antifúngico o antimicrobiano adecuado hasta controlar la infección. Los médicos deben tener especial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

cuidado en el momento de considerar la administración de Amsparity en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a contraer infecciones, como la administración de medicamentos inmunosupresores concomitantes.

Infecciones Serias

Se han informado infecciones serias, incluso septicemia, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas, como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistosis en pacientes tratados con adalimumab.

Otras infecciones serias observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Además, se han informado casos de hospitalización o desenlaces mortales asociados con las infecciones.

Tuberculosis

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

Antes de iniciar la terapia con Amsparity, se debe evaluar a todos los pacientes para detectar la presencia de infección por tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o la posibilidad de una previa exposición a individuos con tuberculosis activa, además de especificar la recepción previa o actual de una terapia inmunosupresora. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (es posible que haya recomendaciones locales aplicables). Se recuerda a los prescriptores que existe el riesgo de obtener un resultado falso negativo en la prueba cutánea de tuberculina, especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Amsparity (consulte la Sección 4.3).

En todas las situaciones descritas a continuación, se debe considerar cuidadosamente el equilibrio de riesgo y beneficio de la terapia.

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

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento profiláctico adecuado contra la tuberculosis antes de iniciar la administración de Amsparity, de acuerdo con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la administración de un tratamiento profiláctico contra la tuberculosis antes de iniciar la terapia con Amsparity en pacientes con diversos factores de riesgo o factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar del resultado negativo de la prueba de detección de tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en quienes no se pueda confirmar un ciclo de tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes tratados satisfactoriamente para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar esta infección mientras recibían tratamiento con adalimumab.

Se debe indicar a los pacientes que deben buscar asistencia médica si observan signos/síntomas indicativos de una infección por tuberculosis (p. ej., tos persistente, marasmo/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, desgano) durante o después de la terapia con Amsparity.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluso infecciones fúngicas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido de manera consistente en pacientes que consumen antagonistas del TNF, lo que ha provocado retrasos en la administración de un tratamiento adecuado, a veces con un desenlace mortal.

Se debe sospechar la presencia de una infección fúngica invasiva en los pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otra enfermedad sistémica seria con o sin choque concomitante y, además, se debe suspender inmediatamente la administración de Amsparity. El diagnóstico y la administración de una terapia antifúngica empírica en estos pacientes se debe realizar con la ayuda de un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de la Hepatitis B

Se han observado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con un antagonista del TNF, incluido el adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con resultado positivo para el antígeno de superficie). Algunos casos han tenido desenlaces mortales. Se debe someter a todos los pacientes a una prueba de detección de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Amsparity. En el caso de los pacientes con resultado positivo para la infección con hepatitis B, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Se debe monitorear atentamente a los portadores del VHB que requieran tratamiento con Amsparity para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento y varios meses después de su finalización. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento antiviral de los pacientes portadores del VHB en conjunto con el tratamiento con antagonistas del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En el caso de los pacientes

que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Amsparity e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con un tratamiento de apoyo adecuado.

Eventos Neurológicos

La administración de antagonistas del TNF, incluido el adalimumab, se ha asociado en instancias raras con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y de enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución cuando consideren la administración de Amsparity a pacientes con trastornos desmiclinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de comienzo reciente; se debe considerar suspender el tratamiento con Amsparity si el paciente desarrolla alguno de estos trastornos. Existe una relación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central. Se debe llevar a cabo una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar la terapia con Amsparity, y de forma regular durante el tratamiento, a fin de evaluar los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas serias asociadas con el adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no serias asociadas con el adalimumab no fueron comunes durante los ensayos clínicos. Se han recibido informes de reacciones alérgicas serias luego de la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Amsparity e iniciar un tratamiento adecuado.

Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas (incluidos linfomas) entre los pacientes tratados con un antagonista del TNF en comparación con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno post-comercialización, se han informado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo de fondo de desarrollar linfoma y leucemia en los pacientes con artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y altamente activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, es imposible excluir un posible riesgo de desarrollar linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han informado casos de neoplasias malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta los 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤18 años), incluido el adalimumab, en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de neoplasias

malignas distintas e incluyeron neoplasias malignas raras, normalmente asociadas con la inmunosupresión. Es imposible excluir el riesgo de desarrollar neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado casos poscomercialización raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo de linfoma de células T raro tiene una evolución muy agresiva, usualmente con resultados mortales. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con el adalimumab se han producido en pacientes adultos jóvenes que han recibido tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina para la enfermedad intestinal inflamatoria. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y adalimumab. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Amsparity.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o que hayan continuado el tratamiento con adalimumab luego del desarrollo de una neoplasia maligna. Por consiguiente, se debe tener más precaución cuando se considere el tratamiento de estos pacientes con adalimumab.

Se debe examinar a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunosupresor prolongado o a los pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento con psoraleno + luz ultravioleta A (PUVA) para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Amsparity. También se han informado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas de TNF, incluido el adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluó la administración de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se informaron más neoplasias malignas (principalmente en los pulmones o la cabeza y el cuello) en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo agudo. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre cualquier antagonista del TNF a pacientes con EPOC, al igual que a los pacientes con un riesgo mayor de desarrollar neoplasias malignas debido al tabaquismo agudo.

Con los datos actuales, se desconoce si el tratamiento con el adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa con un riesgo mayor de desarrollar displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa o colangitis esclerosante de larga duración) o que tienen antecedentes de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una prueba de detección de displasia en intervalos regulares antes del tratamiento y durante la evolución de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopía y biopsias de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reacciones Hematológicas

Se han informado casos raros de pancitopenia, incluida la anemia aplásica, con la administración de antagonistas del TNF. Se han informado eventos adversos del sistema hematológico, incluso citopenias de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia), con el tratamiento con adalimumab. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben tratamiento con Amsparity. Se debe considerar interrumpir el tratamiento con Amsparity en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunas

Se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente y la vacuna trivalente contra el virus de la influenza en un estudio de 226 sujetos adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por medio de vacunas de microbios vivos atenuados en pacientes que hayan recibido el adalimumab.

De ser posible, se recomienda poner al día a los pacientes pediátricos con su programa de inmunización de acuerdo con las directrices actuales de inmunización antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.

Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden recibir vacunas concurrentes, excepto vacunas de microbios vivos atenuados. En el caso de los lactantes que se hayan expuesto al adalimumab en el útero, no se recomienda la administración de vacunas de microbios vivos atenuados (p. ej., la vacuna de Bacilo de Calmette-Guerin [BCG]) hasta que no hayan transcurrido 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF, se observó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la tasa de mortalidad debido insuficiencias cardíacas congestivas. También se han informado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que han recibido tratamiento con adalimumab. Amsparity se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (Clase I/II de la NYHA). Amsparity está contraindicado en casos de insuficiencia cardíaca moderada a severa. El tratamiento con Amsparity se debe interrumpir en pacientes que desarrollen empeoramiento o nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

Procesos Autoinmunitarios

El tratamiento con Amsparity puede causar la formación de anticuerpos autoinmunitarios. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome similar al lupus luego del tratamiento con Amsparity, y además tiene un resultado positivo para anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se debe seguir con el tratamiento con Amsparity.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Administración Concurrente de DMARDs Biológicos o Antagonistas del TNF

Se observaron casos de infecciones serias en estudios clínicos con la administración concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF (etanercept), sin beneficio clínico adicional, en comparación con el etanercept por sí solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de etanercept y anakinra, se pueden producir toxicidades similares a partir de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra (consulte la Sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros DMARDs biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF con base en el posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones serias y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cirugía

Existe poca experiencia sobre intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab. Se debe considerar la prolongada vida media del adalimumab si se planea realizar un procedimiento quirúrgico. Se debe monitorear atentamente a los pacientes que requieran cirugía mientras reciben tratamiento con Amsparity para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. Existe experiencia limitada de seguridad en pacientes que se hayan sometido a una artroplastia durante el tratamiento con adalimumab.

Obstrucción del Intestino Delgado

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

Pacientes de la tercera edad

La frecuencia de infecciones serias en sujetos de más de 65 años (3,7%) tratados con adalimumab fue más alta que en aquellos menores de 65 años (1,5%). Algunos casos tuvieron desenlaces mortales. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección cuando se trata a pacientes de la tercera edad.

Población pediátrica

Consulte "Vacunas" mencionadas anteriormente.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica en tratamiento con adalimumab como monoterapia y en pacientes con metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue más baja cuando se administró adalimumab junto con metotrexato que cuando se administró como monoterapia.

La administración de adalimumab sin metotrexato provocó un aumento en la formación de anticuerpos, un aumento en la depuración y una reducción de la eficacia del adalimumab. Aunque el metotrexato redujo la depuración aparente del adalimumab, los datos no indican la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de metotrexato.

No se recomienda la combinación de Amsparity y anakinra (consulte la Sección 4.4 "Administración Concurrente de DMARDs Biológicos o Antagonistas del TNF").

No se recomienda la combinación de Amsparity y abatacept (consulte la Sección 4.4 "Administración Concurrente de DMARDs Biológicos o Antagonistas del TNF").

Además, se observó una tasa mayor de infecciones serias en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron tratamiento subsiguiente con un bloqueador del TNF[4].

Se debe evitar la administración de vacunas de microbios vivos atenuados Amsparity.

El aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNFα, IL-6) durante la inflamación crónica podría suprimir la formación de enzimas del CYP450. Es posible que una molécula antagonista de la actividad de las citocinas, como el adalimumab, afecte la formación de las enzimas del CYP450. Luego del inicio o la interrupción del tratamiento con Amsparity en pacientes en tratamiento con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico limitado, se recomienda monitorear el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se puede ajustar la dosis individual del medicamento según necesidad[4].

4.6.Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con ~~Potencial Reproductivo~~ en edad fértil

Las mujeres con potencial reproductivo deben considerar utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y deben continuar utilizándolos durante al menos cinco meses después de la última dosis del tratamiento con Amsparity

Embarazo

Una gran cantidad (aproximadamente 2100) de embarazos, recopilados de forma prospectiva que se expusieron al adalimumab y tuvieron como resultado nacimientos con vida con desenlaces conocidos (incluidos más de 1500 embarazos expuestos durante el primer trimestre) no indica un aumento en la tasa de malformaciones en los recién nacidos.

En un registro prospectivos de cohortes, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab durante al menos el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. El criterio primario de valoración fue la prevalencia de anomalías congénitas importantes. La tasa de embarazos con un desenlace de al menos un lactante vivo con una anomalía congénita importante fue de 6/69 (8,7%) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8%) en las mujeres con AR no tratadas (cociente de posibilidades [OR, por sus siglas en inglés] no ajustado: 1,31; IC del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

95%: 0,38 a 4,52), y fue de 16/152 (10,5%) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en las mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado: 1,14; IC del 95%: 0,31 a 4,16). El OR ajustado (que contabiliza las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95%: 0,45 a 2,73) con la AR y la EC combinadas. No hubo diferencias distintas entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas respecto de los criterios secundarios de valoración de abortos espontáneos, anomalías congénitas menores, parto prematuro, tamaño del recién nacido e infecciones serias u oportunistas; además, no se informaron mortinatos ni neoplasias malignas. Las limitaciones metodológicas del estudio, incluidos el tamaño pequeño de la muestra y el diseño sin aleatorización, pueden afectar la interpretación de los datos.

En un estudio de toxicidad del desarrollo realizado en monos, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad posnatal del adalimumab (consulte la Sección 5.3).

Debido a su inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα, por sus siglas en inglés), el adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. El adalimumab se debe administrar durante el embarazo solamente si es claramente necesario.

Los datos publicados indican que el riesgo de resultados adversos en el embarazo de mujeres con artritis reumatoide o enfermedad intestinal inflamatoria está asociado con una mayor actividad de la enfermedad. Los resultados adversos en el embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), lactantes con peso bajo al nacer (menos de 2500 g) y tamaño pequeño para la edad gestacional en el nacimiento[4].

El adalimumab puede cruzar la placenta y entrar al suero de los lactantes de mujeres tratadas con el adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos lactantes podrían tener un riesgo mayor de infección.

En un estudio clínico independiente realizado en diez mujeres embarazadas con enfermedad intestinal inflamatoria tratadas con adalimumab, las concentraciones del adalimumab se midieron en el suero materno y en la sangre del cordón umbilical (n=10) y en el suero del lactante (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 μg/mL a 19,7 μg/mL en la sangre del cordón umbilical, de 4,28 μg/mL a 17,7 μg/mL en el suero del lactante y de 0 μg/mL a 16,1 μg/mL en el suero materno. En todos los casos, excepto en uno, el nivel de adalimumab en la sangre del cordón umbilical fue mayor que el nivel en el suero materno, lo que indica que el adalimumab cruza activamente la placenta[4].

En el caso de los lactantes que se hayan expuesto al adalimumab en el útero, no se recomienda la administración de vacunas de microbios vivos atenuados (p. ej., la vacuna de Bacilo de Calmette-Guerin [BCG]) hasta que no hayan transcurrido 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

<u>Lactancia</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La poca información proveniente de la bibliografía publicada indica que el adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas, con la presencia de adalimumab en la leche materna en concentraciones de 0,1% a 1% del nivel de suero materno. Las proteínas de inmunoglobulina G administradas por vía oral experimentan proteólisis y tienen una biodisponibilidad deficiente. No se prevén efectos en los lactantes recién nacidos alimentados con leche materna. Por consiguiente, Amsparity. se puede administrar durante el período de lactancia.

Fertilidad

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

4.7.Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El adalimumab puede tener un efecto menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas pesadas. Es posible que los pacientes presenten vértigo y deterioro visual luego de la administración de Amsparity.

4.8. Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

El adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos abiertos y controlados fundamentales por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a pacientes con artritis reumatoide con enfermedad de larga y corta duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada con entesitis) y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante [EA]), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los estudios controlados fundamentales constaron de 6089 pacientes en tratamiento con adalimumab y 3801 pacientes en tratamiento con placebo o un medicamento comparador durante el período controlado.

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

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias superiores y la sinusitis), las reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), el dolor de cabeza y el dolor musculoesquelético.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se han informado reacciones adversas serias con la administración de adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su consumo podría afectar la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.

También se han informado casos de infecciones mortales o potencialmente mortales (incluidas septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis [TB]), reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y varias neoplasias malignas (incluidos leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T [HSTCL, por sus siglas en inglés]) con la administración de adalimumab.

Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Estas incluyen informes raros de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron de un tipo y frecuencia similar a los que se observaron en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia proveniente de ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización, y se presenta según clasificación por órganos y sistemas y en orden descendente de gravedad (Tabla 6). El asterisco (*) en la columna de clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés).

Tabla 6. Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infecciones sistémicas (incluidas septicemia, candidiasis e influenza), Infecciones neurológicas (incluida meningitis viral), Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por el complejo mycobacterium avium), Infecciones bacterianas, Infecciones de las vías respiratorias (incluidas infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	neumonía viral por el virus del herpes) Infecciones del tracto urinario (incluida pielonefritis), Infecciones intestinales (incluida gastroenteritis viral), Diverticulitis†, Infecciones articulares, Infecciones fúngicas, Infecciones cutáneas y del tejido blando (incluidos paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zóster), Infecciones del tracto reproductivo (incluida infección micótica vulvovaginal), Infecciones de oído, Infecciones oculares, Infecciones orales (incluidos herpes simple, herpes oral e infecciones dentales)
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)	Linfoma**, Linfoma hepatoesplénico de células T†, Leucemia†, Neoplasia de órganos sólidos (incluidos cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), Melanoma**, Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel†), Cáncer de piel excluido el melanoma (incluidos carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), Neoplasia benigna
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia, Leucopenia (incluidas neutropenia y agranulocitosis), Anemia, Trombocitopenia, Leucocitosis, Púrpura trombocitopénica idiopática
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia†, Sarcoidosis†, Vasculitis, Hipersensibilidad, Alergias (incluida alergia estacional)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalemia, Hiperglucemia, Hipocalcemia, Nivel anormal de sodio en la sangre, Hipofosfasemia, Aumento de lípidos, Aumento de ácido úrico, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del estado de ánimo (incluida depresión), Ansiedad, Insomnio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré y neuritis óptica)†, Accidente cerebrovascular†, Compresión de la raíz nerviosa, Neuropatía, Parestesias (incluida hipoestesia), Dolor de cabeza, Migraña, Temblor
Trastornos oculares	Deterioro visual, Diplopía, inflamación ocular, Blefaritis Conjuntivitis
Trastornos del oído y el laberinto	Sordera, Vértigo, Tinnitus
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, Infarto de miocardio†, Insuficiencia cardíaca congestiva, Arritmia, Taquicardia
Trastornos vasculares	Aneurisma aórtico, Oclusión arterial vascular, Hipertensión, Tromboflebitis, Hematoma, Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar†, Derrame pleural†, Fibrosis pulmonar†, Enfermedad pulmonar intersticial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Asma, Neumonitis, Disnea, Tos
Trastornos gastrointestinales	Perforación intestinal†, Hemorragia gastrointestinal, Pancreatitis, Edema facial, Síndrome de las mucosas secas, Dolor abdominal, Disfagia, Dispepsia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Náuseas y vómitos
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática†, Hepatitis, Reactivación de la hepatitis B†, Hepatitis autoinmunitaria†, Colecistitis y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	colelitiasis, Esteatosis hepática, Aumento de bilirrubina, Aumento de enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson†, Angioedema†, Vasculitis cutánea†, Eritema multiforme†, Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis†, Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluida psoriasis pustulosa palmoplantar)†, Urticaria, Alopecia†, Dermatitis (incluido eczema), Erupción (incluida erupción exfoliativa), Reacción cutánea liquenoide†, Prurito, Hematomas (incluida púrpura), Alopecia†, Onicoclasis, Hiperhidrosis, Sudoración nocturna, Cicatriz
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lupus eritematoso sistémico, Síndrome similar al lupus†, Rabdomiólisis, Artritis[4], Artralgia[4], Dolor musculoesquelético, Espasmos musculares (incluido aumento de creatina fosfoquinasa en la sangre)
Trastornos renales y urinarios	Disfunción renal, Hematuria, Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor de pecho, Edema, Inflamación, Pirexia†, Reacción en el lugar de la inyección (incluido eritema en el lugar de la inyección)
Pruebas complementarias	Coagulación y trastornos de sangrado (incluida prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), Prueba positiva para anticuerpos (incluido anticuerpo anti-ADN de doble cadena), Aumento de lactato deshidrogenasa en la sangre

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Mejoramiento deficiente

** incluidos estudios de extensión abiertos

† incluidos datos de informes espontáneos

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa (HS) tratados con adalimumab una vez a la semana fue coherente con el perfil de seguridad conocido del adalimumab.

Uveítis

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Infecciones

En los ensayos controlados fundamentales en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 por año-paciente en los pacientes tratados con adalimumab y de 1,46 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infeceión de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con el tratamiento luego de que se resolvió la infección.

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

En estudios abiertos y controlados con el adalimumab realizados en adultos y niños, se han informado casos de infecciones serias (incluidas infecciones mortales, que se produjeron con frecuencia rara), que incluyeron informes de tuberculosis (incluida la tuberculosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

extrapulmonar y miliar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., blastomicosis, coccidioidomicosis, neumocistosis, candidiasis, aspergilosis, listeriosis e histoplasmosis diseminada o extrapulmonar). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio de la terapia y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos

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

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

Cuando se combinan las partes controladas de estos ensayos y de estudios de extensión abiertos con una duración mediana de aproximadamente 3,3 años que incluyeron 6427 pacientes y más de 26.439 años-paciente de terapia, la tasa observada de neoplasias malignas distintas a linfomas y cánceres de piel no melanomatosos es de aproximadamente 8,5 por cada 1000 años-paciente. La tasa observada de casos de cáncer de piel no melanomatoso es de aproximadamente 9,6 por cada 1000 años-paciente, y la tasa observada de casos de linfoma es de aproximadamente 1,3 por cada 1000 años-paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En la experiencia poscomercialización desde 2003-01 hasta 2010-12, predominantemente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias malignas es aproximadamente 2,7 por cada 1000 años-paciente de tratamiento. Las tasas informadas para los cánceres de piel no melanomatosos y los linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 por cada 1000 años-paciente de tratamiento, respectivamente (consulte la Sección 4.4).

Se han informado casos poscomercialización con frecuencia rara de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

En los estudios I-V sobre la artritis reumatoide, las muestras de suero de los pacientes se analizaron para detectar anticuerpos en varios puntos temporales. En estos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron valores negativos para anticuerpos antinucleares en el período inicial informaron valores positivos en la Semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con el adalimumab en los estudios de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica ni síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

Eventos Hepatobiliares

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) ≥3 veces el límite superior normal (LSN) en el 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada con entesitis, se produjeron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,3% de los pacientes tratados con control. La mayoría de los aumentos de ALT ocurrieron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con adalimumab en pacientes de 2 a <4 años con artritis idiopática juvenil poliarticular.

En ensayos de Fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un período de control de 4 a 52 semanas, se observaron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0,9% de los pacientes tratados con control.

En el ensayo de Fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas en función del peso corporal luego de la terapia de inducción ajustada en función del peso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

corporal, de hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el 2,6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes en el período inicial.

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1,8% de los pacientes tratados con control.

No se observaron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguidas de 40 mg cada semana a partir de la Semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0,6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la Semana 0 seguidas de 40 mg cada dos semanas a partir de la Semana 1) de hasta 80 semanas en pacientes adultos con uveítis con una exposición mediana de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes tratados con control, respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥3 veces el LSN en el 2,4% de los pacientes con adalimumab y en el 2,4% de los pacientes con control.

En todas las indicaciones en los ensayos clínicos, los pacientes con aumento de ALT fueron asintomáticos y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron con el tratamiento continuo. Sin embargo, también existen informes poscomercialización de insuficiencia hepática además de trastornos hepáticos menos severos que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis (incluida la hepatitis autoinmunitaria), en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron incidencias altas de eventos adversos relacionados con infecciones serias y malignas con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina en comparación con la administración de adalimumab por sí solo.

Estudios Clínicos Comparativos con Amsparity

Los resultados del programa de ensayos clínicos con Amsparity respaldan los perfiles de seguridad comparables de Amsparity y Humira (consulte la Sección 5.1). La seguridad luego de la transición del tratamiento con Humira al tratamiento con Amsparity fue similar a la seguridad observada con el tratamiento continuo con Amsparity o Humira[6,7].

4.9. Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos. El nivel de dosis más alto que se ha evaluado son varias dosis intravenosas de 10 mg/kg, aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).

Mecanismo de acción

El adalimumab se une específicamente al TNF y neutraliza la función biológica del TNF mediante el bloqueo de su interacción con los receptores del TNF en la superficie de las células p55 y p75.

El adalimumab también modula las respuestas biológicas que inducen o regulan el TNF, incluidos los cambios en los niveles de moléculas de adhesión responsables de la migración de los leucocitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con una concentración inhibitoria máxima media [IC_{50}] de 0,1 nM a 0,2 nM).

Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y el mecanismo mediante el cual el adalimumab ejerce sus efectos clínicos[4].

Efectos Farmacodinámicos

Después del tratamiento con adalimumab, se observó una rápida disminución en los niveles de reactantes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva [PCR] y tasa de sedimentación eritrocítica [ESR, por sus siglas en inglés]) y de las citocinas séricas (IL-6) en comparación con los valores iniciales en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles séricos de las metaloproteinasas de matriz (MMP-1 y MMP-3) que producen una remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron después de la administración de adalimumab. Por lo general, los pacientes tratados con adalimumab presentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

Además, se observó una rápida disminución en los niveles de PCR en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidradenitis supurativa después del tratamiento con adalimumab. En pacientes con enfermedad de Crohn, se observó una disminución de las células que expresan marcadores inflamatorios en el colon, incluida una reducción significativa del TNFα. Estudios endoscópicos en la mucosa intestinal han mostrado evidencia de cicatrización de la mucosa en pacientes tratados con adalimumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Biosimilitud de Amsparity (Efectos Farmacodinámicos)

En el Estudio B5381002, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) en el suero se evaluó como el marcador biológico farmacodinámico (PD, por sus siglas en inglés) y un componente de las evaluaciones del American College of Rheumatology (ACR) y el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS, por sus siglas en inglés). En coherencia con los hallazgos anteriores de los inhibidores del TNFα, la media de las concentraciones séricas de la PCR-as disminuyeron de forma aguda en respuesta al tratamiento con Amsparity y el tratamiento con Humira- de la Unión Europea (UE) (producto de referencia de la UE), y se mantuvieron disminuidas hasta la Semana 26. En la población con intención de tratar (IDT), los cambios medios respecto del período inicial (desviación estándar) en la PCR-as fueron de –11,1 mg/L (21,92) y –13,6 mg/L (26,47) en la Semana 26 para los tratamientos con Amsparity y Humira de la UE, respectivamente, y fueron similares entre los grupos de tratamiento con el paso del tiempo[8].

Eficacia y seguridad clínica

Artritis reumatoide

El adalimumab se evaluó en más de 3000 pacientes en todos los ensayos clínicos sobre la artritis reumatoide. La eficacia y la seguridad del adalimumab se evaluaron en cinco estudios aleatorizados, doble ciego y bien controlados. Algunos pacientes se trataron durante un máximo de 120 meses.

El Estudio I de la AR evaluó a 271 pacientes ≥18 años con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no respondieron al tratamiento con al menos un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad, que mostraron una eficacia insuficiente con dosis de metotrexato de 12,5 mg a 25 mg (10 mg en el caso de sujetos intolerantes al metotrexato) cada semana y cuya dosis de metotrexato se mantuvo constante entre 10 mg y 25 mg cada semana. Se administraron dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

El Estudio AR II evaluó a 544 pacientes ≥18 años con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no respondieron al tratamiento con al menos un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad. Se administraron dosis de 20 mg y 40 mg de adalimumab mediante inyecciones subcutáneas cada dos semanas con placebo en semanas alternas, o cada semana durante 26 semanas; el placebo se administró cada semana durante el mismo tiempo. No se permitió la administración de ningún otro medicamento antirreumático modificador de la enfermedad.

El Estudio AR III evaluó a 619 pacientes ≥18 años con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada al tratamiento con metotrexato en dosis de 12,5 mg a 25 mg o que habían resultado intolerantes a 10 mg de metotrexato cada semana. El estudio estuvo compuesto de tres grupos. El primero recibió inyecciones de placebo cada

semana durante 52 semanas. El segundo recibió 20 mg de adalimumab cada semana durante 52 semanas. El tercer grupo recibió 40 mg de adalimumab cada dos semanas con inyecciones de placebo en las semanas alternas. Tras la finalización de las primeras 52 semanas, se inscribieron 457 pacientes en una fase de extensión abierta, en la cual se administró una dosis de 40 mg de adalimumab/metotrexato (MTX) cada dos semanas durante un máximo de 10 años.

El Estudio AR IV evaluó principalmente la seguridad en 636 pacientes ≥18 años con artritis reumatoide moderada a severamente activa. A los pacientes se les permitió no haber recibido previamente un tratamiento con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o permanecer en su tratamiento reumatológico preexistente siempre y cuando el tratamiento fuera estable durante un mínimo de 28 días. Estas terapias incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran dosis de 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

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

El criterio primario de valoración en los Estudios I, II y III de la AR y el criterio secundario de valoración en el Estudio IV de la AR fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 (mejoría del 20% según los criterios de mejoría del American College of Rheumatology) en la Semana 24 o 26. El criterio primario de valoración en el Estudio V de la AR fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR50 (mejoría del 50% según los criterios de mejoría del American College of Rheumatology) en la Semana 52. Los Estudios III y V de la AR tuvieron un criterio primario de valoración adicional a las 52 semanas de inhibición de la progresión de la enfermedad (detectado por medio de los resultados de los rayos x). El Estudio AR III también tuvo un criterio primario de valoración de cambios en la calidad de vida.

Respuesta Según el ACR

El porcentaje de pacientes tratados con adalimumab que lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 fue consistente en los Estudios I, II y III de la AR. Los resultados de la dosis de 40 mg cada dos semanas se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Respuestas Según el ACR en los Ensayos Controlados con Placebo (Porcentaje de Pacientes)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Respuesta	Estudio I de la AR [a],**		Estudio II de la AR [a],**		Estudio III de la AR[a],**	
	Placebo/ MTX n=60	Adalimumab [b] / MTX n=63	Placebo n=110	Adalimumab b n=113	Placebo/ MTX n=200	Adalimumab [b]/ MTX n=207
ACR20						
6 meses	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

Abreviaturas: ACR=American College of Rheumatology; MTX=metotrexato; AR=artritis reumatoide.

** p <0,01, adalimumab en comparación con el placebo.

a Estudio I de la AR a las 24 semanas, Estudio II de la AR a las 26 semanas y Estudio III de la AR a las 24 y 52 semanas.

b 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas.

En los Estudios I-IV de la AR, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta según el ACR (cantidad de articulaciones sensibles al tacto y dolorosas, evaluación física y evaluación del dolor y la actividad de la enfermedad por parte del paciente, puntajes del índice de discapacidad [Cuestionario de Evaluación de Salud, (HAQ, por sus siglas en inglés)] y PCR [mg/dL]) mejoraron a las 24 y 26 semanas en comparación con el placebo. En el Estudio AR III, estas mejorías se mantuvieron hasta las 52 semanas.

En el Estudio III de extensión abierto sobre la AR, la mayoría de los pacientes que obtuvieron respuestas según el ACR mantuvieron dichas respuestas durante un seguimiento de hasta 10 años. De los 207 pacientes que se aleatorizaron para recibir 40 mg de adalimumab cada dos semanas, 114 pacientes continuaron recibiendo esta dosis de 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante 5 años. De estos, 86 pacientes (75,4%) presentaron respuestas ACR20, 72 pacientes (63,2%) presentaron respuestas ACR50 y 41 pacientes (36%) presentaron respuestas ACR70. De los 207 pacientes, 81 pacientes continuaron recibiendo 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante 10 años. De estos, 64 pacientes (79,0%) presentaron respuestas ACR20, 56 pacientes (69,1%) presentaron respuestas ACR50 y 43 pacientes (53,1%) presentaron respuestas ACR70.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el Estudio IV de la AR, la respuesta ACR20 de los pacientes tratados con adalimumab más el tratamiento estándar mostró una mejoría estadísticamente importante en comparación con los paeientes tratados con placebo más un tratamiento estándar (p <0,001).

En los Estudios I-IV de la AR, los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron respuestas ACR20 y ACR50 de importancia estadística, en comparación con el placebo, desde tan solo una o dos semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En el Estudio V de la AR, realizado en pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia de combinación de adalimumab y metotrexato llevó a respuestas ACR más rápidas y significativamente más altas que las que se alcanzaron con la monoterapia de metotrexato y la monoterapia de adalimumab en la Semana 52, y estas respuestas se mantuvieron en la Semana 104 (consulte la Tabla 8).

Tabla 8. Respuestas Según el ACR en el Estudio V de la AR (Porcentaje de Pacientes)

Respuesta	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/ MTX n=268	Valor p[a]	Valor p[b]	Valor p[c]
ACR20						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Semana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR50						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR70						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

Abreviaturas: ACR=American College of Rheumatology; MTX=metotrexato; AR=artritis reumatoide.

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

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

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

En el Estudio V de extensión abierto sobre la AR, las tasas de respuestas según el ACR se mantuvieron sin cambios durante el seguimiento de hasta 10 años. De los 542 pacientes que se aleatorizaron para recibir 40 mg de adalimumab cada dos semanas, 170 pacientes continuaron recibiendo esta dosis de 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante 10 años. De estos, 154 pacientes (90,6%) presentaron respuestas ACR20, 127 pacientes (74,7%) presentaron respuestas ACR50 y 102 pacientes (60,0%) presentaron respuestas ACR70.

En la Semana 52, el 42,9% de los pacientes que recibieron la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (Puntaje de Actividad de la Enfermedad en 28 articulaciones [DAS28, por sus siglas en inglés] [PCR] <2,6) en comparación con el 20,6% de los pacientes que recibió monoterapia con metotrexato y el 23,4% de los pacientes que recibió monoterapia con adalimumab. La terapia de combinación de adalimumab/metotrexato fue clínica y estadísticamente superior a la monoterapia de metotrexato (p <0,001) y la monoterapia de adalimumab (p <0,001) para alcanzar un estado de baja enfermedad en pacientes con artritis reumatoide moderada a severa recientemente diagnosticada. La respuesta de ambos grupos con monoterapia fue similar (p=0,447). De los 342 sujetos originalmente aleatorizados para recibir la monoterapia de adalimumab o la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato que ingresaron al estudio de extensión abierto, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. De estos, 109 sujetos (63,7%) informaron estar en remisión a los 10 años.

Respuesta Radiográfica

En el Estudio III de la AR, en el cual los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una duración media de la artritis reumatoide de aproximadamente 11 años, el daño estructural en las articulaciones se evaluó de manera radiográfica y se expresó como el cambio en el puntaje total de Sharp modificado (mTSS, por sus siglas en inglés) y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes con adalimumab/metotrexato mostraron una progresión radiográfica significativamente inferior a la observada en los pacientes que recibieron metotrexato por sí solo a los 6 y 12 meses (consulte la Tabla 9).

En el Estudio III de extensión abierto sobre la AR, la disminución en la tasa de progresión del daño estructural se mantiene durante 8 y 10 años en un subconjunto de pacientes. A los 8 años,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

81 de los 207 pacientes tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas se evaluaron a nivel radiográfico. De estos, 48 pacientes no mostraron progresión del daño estructural, definida por un cambio de 0,5 o menos respecto del período inicial en el mTSS. A los 10 años, 79 de los 207 pacientes tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas se evaluaron a nivel radiográfico. De estos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural, definida por un cambio de 0,5 o menos respecto del período inicial en el mTSS.

Tabla 9. Cambios Medios Radiográficos Durante 12 Meses en el Estudio III de la AR

	Placebo/MTX	**Adalimumab/MTX 40 mg cada dos semanas**	**Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (Intervalo de Confianza del 95%*)**	**Valor p**
Puntaje Total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 †
Puntaje de Erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Puntaje de JSN	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

Abreviaturas: JSN=estrechamiento del espacio articular; MTX=metotrexato.

* Intervalos de confianza del 95% de las diferencias en los puntajes de cambio entre el metotrexato y el adalimumab.

† Basado en el análisis de rango.

En el Estudio V de la AR, el daño de las estructuras articulares se evaluó de manera radiográfica y se expresó como el cambio en el puntaje total de Sharp (consulte la Tabla 10).

Tabla 10. Cambios Medios Radiográficos en la Semana 52 en el Estudio V de la AR

	MTX n=257 (Intervalo de	**Adalimumab n=274**	**Adalimumab/MTX n=268**	**Valor p[a]**	**Valor p[b]**	**Valor p[c]**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	confianza del 95%)	(Intervalo de confianza del 95%)	(Intervalo de confianza del 95%)			
Puntaje Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Puntaje de Erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Puntaje de JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

Abreviaturas: JSN=estrechamiento del espacio articular; MTX=metotrexato.

[a] El valor p proviene de la comparación por pares de la monoterapia de metotrexato y la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney.

[b] El valor p proviene de la comparación por pares de la monoterapia con adalimumab y la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato mediante la prueba U de Mann-Whitney.

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

Luego de 52 y 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio ≤0,5 respecto del período inicial en el puntaje total de Sharp) fue significativamente más alto con la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato (63,8% y 61,2%, respectivamente) que con la monoterapia de metotrexato (37,4% y 33,5%, respectivamente [p <0,001]) y la monoterapia de adalimumab (50,7% [p <0,002] y 44,5% [p <0,001], respectivamente).

En el Estudio V de extensión abierto sobre la AR, el cambio medio respecto del período inicial en el Año 10 en el puntaje total de Sharp modificado fue de 10,8; 9,2 y 3,9 en los pacientes originalmente aleatorizados para recibir la monoterapia de metotrexato, la monoterapia de adalimumab y la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato, respectivamente. Las proporciones correspondientes de pacientes sin progresión radiográfica fueron de 31,3%, 23,7% y 36,7%, respectivamente.

Calidad de Vida y Función Física

La calidad de vida y la función física relacionadas con la salud se evaluaron mediante el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ, por sus siglas en inglés) en los cuatro ensayos originales adecuados y bien controlados, que además fue un criterio primario de valoración preespecificado en la Semana 52 en el Estudio III de la AR. Todas las dosis y los cronogramas de adalimumab en los cuatros estudios mostraron un aumento estadísticamente importante en la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el

período inicial hasta el Mes 6 en comparación con el placebo; y, en el Estudio III de la AR, se observó lo mismo en la Semana 52. Los resultados del Formulario Breve de 36 Ítems de la Encuesta de Salud (SF-36) para todas las dosis y los cronogramas de adalimumab en los cuatro estudios respaldan estos hallazgos, con puntajes de importancia estadística en el resumen de los componentes físicos (PCS, por sus siglas en inglés) y puntajes de importancia estadística en el dominio del dolor y la vitalidad para la dosis de 40 mg administrada cada dos semanas. Se observó una disminución de importancia estadística en la fatiga, medida mediante los puntajes de la evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT, por sus siglas en inglés), en los tres estudios en donde se evaluó la AR (los Estudios I, III y IV de la AR).

En el Estudio III de la AR, la mayoría de los sujetos que alcanzaron una mejoría en la función física y continuaron en tratamiento mantuvieron dicha mejoría hasta la Semana 520 (120 meses) del tratamiento abierto. La mejoría en la calidad de vida se midió hasta la Semana 156 (36 meses), y los pacientes mantuvieron esta mejoría durante dicho período.

En el Estudio V de la AR, la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ y el componente físico del SF-36 aumentó ($p < 0,001$) con la terapia de combinación de adalimumab/metotrexato en comparación con la monoterapia de metotrexato o adalimumab en la Semana 52, y esta mejoría se mantuvo hasta la Semana 104. Entre los 250 sujetos que completaron el estudio de extensión abierto, la mejoría en la función física se mantuvo por hasta 10 años de tratamiento.

Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en dos estudios (los Estudios I y II de la AIJp) realizados en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular activa o de evolución poliarticular que presentaron distintos tipos de aparición de la AIJ (principalmente poliartritis positiva o negativa para el factor reumatoide y oligoartritis extendida).

Estudio I de la AIJp

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con grupos paralelos realizado en 171 niños (de 4 a 17 años de edad) con AIJ poliarticular. En la fase de preinclusión de etiqueta abierta (OL-LI, por sus siglas en inglés), se estratificó a los pacientes en dos grupos: pacientes tratados con MTX (metotrexato) o pacientes no tratados con MTX. Los pacientes pertenecientes al estrato de pacientes sin tratamiento con MTX eran pacientes que no habían recibido anteriormente ningún tratamiento con MTX o pacientes que habían suspendido su administración de MTX al menos dos semanas antes de la administración del medicamento del estudio. Los pacientes se mantuvieron en tratamiento con dosis estables de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o prednisona (≤0,2 mg/kg/día o 10 mg/día como máximo). En la fase de OL-LI, todos los pacientes recibieron 24 mg/m^2 de adalimumab (hasta un máximo de

40 mg) cada dos semanas durante 16 semanas. La distribución de los pacientes por edad y dosis mínima, mediana y máxima recibida durante la fase de OL-LI se presenta en la Tabla 11.

Tabla 11. Distribución de Pacientes por Edad y Dosis de Adalimumab Recibida Durante la Fase OL-LI

Grupo Etario	Cantidad de Pacientes en el Período Inicial n (%)	Dosis Mínima, Mediana y Máxima
4 a 7 años	31 (18,1)	10 mg, 20 mg y 25 mg
8 a 12 años	71 (41,5)	20 mg, 25 mg y 40 mg
13 a 17 años	69 (40,4)	25 mg, 40 mg y 40 mg

Abreviatura: OL-LI=preinclusión de etiqueta abierta.

Los pacientes que demostraran una respuesta ACR30 pediátrica en la Semana 16 eran elegibles para la aleatorización a la fase doble ciega y recibieron una dosis de adalimumab de 24 mg/m^2 (hasta un máximo de 40 mg) o placebo cada dos semanas durante un período adicional de 32 semanas, o hasta el empeoramiento de la enfermedad. Los criterios de empeoramiento de la enfermedad se definieron como un agravamiento ≥30% respecto del período inicial en ≥3 de 6 criterios principales pediátricos del ACR, ≥2 articulaciones activas y mejoría >30% en no más de 1 de los 6 criterios. Luego de transcurridas las 32 semanas, o cuando la enfermedad empeorara, los pacientes eran elegibles para la inscripción en la fase de extensión abierta.

Tabla 12. Respuestas ACR30 Pediátricas en el Estudio Sobre la AIJ

Estrato	MTX		Sin MTX	
Fase				
OL-LI de 16 semanas				
Respuesta ACR30 pediátrica (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de Eficacia				
Fase Doble Ciega de 32 Semanas	**Adalimumab/MTX (N=38)**	**Placebo/MTX (N=37)**	**Adalimumab (N=30)**	**Placebo (N=28)**

Empeoramientos de la enfermedad al final de las 32 semanas[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Tiempo mediano hasta el empeoramiento de la enfermedad	>32 semanas	20 semanas	>32 semanas	14 semanas

Abreviaturas: ACR=Colegio Estadounidense de Reumatología; AIJ=artritis idiopática juvenil; MTX=metotrexato; OL-LI=preinclusión de etiqueta abierta.

[a] Las respuestas ACR30/50/70 pediátricas en la Semana 48 fueron significativamente superiores a las observadas en los pacientes tratados con el placebo.

[b] p=0,015.

[c] p=0,031

Entre los pacientes que presentaron una respuesta en la Semana 16 (n=144), los pacientes que recibieron adalimumab durante el estudio mantuvieron las respuestas ACR 30/50/70/90 pediátricas por hasta seis años en la fase de extensión abierta (OLE, por sus siglas en inglés). En general, 19 sujetos (11 del grupo etario de 4 a 12 años en el período inicial y 8 del grupo etario de 13 a 17 años en el período inicial) recibieron tratamiento por 6 años o más.

Por lo común, las respuestas generales fueron mejores; además, menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando recibieron tratamiento con la combinación de adalimumab y MTX, en comparación con el adalimumab por sí solo. Si se consideran estos resultados, la administración del adalimumab se recomienda en combinación con el MTX y como monoterapia en pacientes en quienes la administración del MTX no es adecuada (consulte la Sección 4.2).

AIJp II

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico y abierto realizado en 32 niños (2 a <4 años o de 4 años en adelante con un peso <15 kg) con AIJ poliarticular activa moderada a severa. Los pacientes recibieron 24 mg/m^2 por área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 20 mg cada dos semanas como una dosis única por medio de una inyección subcutánea (SC) durante al menos 24 semanas. Durante el estudio, la mayoría de los sujetos consumió MTX de forma concomitante, y menos informaron el consumo de corticosteroides o AINE.

En la Semana 12 y la Semana 24, la respuesta ACR30 pediátrica fue de un 93,5% y un 90,0%, respectivamente, con el método de datos observados. Las proporciones de sujetos con ACR50/70/90 pediátrica en la Semana 12 y la Semana 24 fueron de un 90,3%/61,3%/38,7% y un 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. Entre los pacientes que presentaron una respuesta (ACR30 pediátrica) en la Semana 24 (n=27 de 30 pacientes), los pacientes que recibieron

adalimumab durante este período de tiempo mantuvieron las respuestas ACR 30 pediátricas por hasta 60 semanas en la fase OLE. En general, 20 sujetos recibieron tratamiento durante 60 semanas o más.

Artritis relacionada con entesitis

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, con aleatorización y doble ciego realizado en 46 pacientes pediátricos (6 a 17 años) con artritis moderada relacionada con entesitis. Se aleatorizó a los pacientes para recibir 24 mg/m^2 por área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg, o placebo cada dos semanas durante 12 semanas. Después del período doble ciego comenzó el período abierto, durante el cual los pacientes recibieron dosis de 24 mg/m^2 por ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea por hasta 192 semanas adicionales. El criterio primario de valoración fue el cambio porcentual a partir del período inicial en la Semana 12 en la cantidad de articulaciones activas con artritis (inflamación que no se debe a deformidad o articulaciones con pérdida de movimiento más dolor y/o sensibilidad al tacto), que se logró con una disminución porcentual media de -62,6% (cambio porcentual mediano -88,9%) en pacientes del grupo con el adalimumab, en comparación con -11,6% (cambio porcentual mediano -50,0%) en pacientes del grupo con el placebo. Durante el período abierto, 26 de los 31 (84%) pacientes del grupo con el adalimumab que permanecieron en el estudio mantuvieron la mejoría en la cantidad de articulaciones activas con artritis hasta la Semana 156. A pesar de no ser estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes demostró una mejoría clínica en los criterios secundarios de valoración, como la cantidad de lugares con entesitis, el recuento de articulaciones sensibles al tacto (TJC, por sus siglas en inglés), el recuento de articulaciones inflamadas (SJC, por su sigla en inglés), la respuesta ACR50 pediátrica y la respuesta ACR70 pediátrica.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

La administración de adalimumab 40 mg cada dos semanas se evaluó en 393 pacientes en dos estudios doble ciego, con aleatorización y controlados con placebo de 24 semanas realizados en pacientes con espondilitis anquilosante activa (media del puntaje inicial de actividad de la enfermedad [Índice de Actividad de la Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés)] de 6,3 en todos los grupos) que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Setenta y nueve (20,1%) pacientes recibieron tratamiento concomitante con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y 37 (9,4%) pacientes con glucocorticoides. Después del período ciego comenzó el período abierto, durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea por hasta 28 semanas adicionales. Los sujetos (n=215; 54,7%) que no presentaron una respuesta según los criterios de respuesta de la Sociedad Internacional de Evaluación de Espondiloartritis Anquilosante (ASAS, por sus siglas en inglés) (ASAS20) en las Semanas 12, 16 o 20 recibieron un tratamiento abierto de abandono temprano con adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea y, posteriormente, se trataron como sujetos sin respuesta en los análisis estadísticos doble ciego.

En el Estudio I de EA de gran tamaño realizado en 315 pacientes, los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con el placebo. La respuesta significativa se observó por primera vez en la Semana 2 y se mantuvo durante 24 semanas (Tabla 13).

Tabla 13. Respuestas de Eficacia en el Estudio de EA Controlado con Placebo – Estudio I – Reducción de los Signos y los Síntomas

Respuesta	**Placebo N=107**	**Adalimumab N=208**
ASAS20		
Semana 2	16%	42%***
Semana 12	21%	58%***
Semana 24	19%	51%***
ASAS50		
Semana 2	3%	16%***
Semana 12	10%	38%***
Semana 24	11%	35%***
ASAS70		
Semana 2	0%	7%**
Semana 12	5%	23%***
Semana 24	8%	24%***
BASDAI50		
Semana 2	4%	20%***
Semana 12	16%	45%***
Semana 24	15%	42%***

Abreviaturas: EA=espondilitis anquilosante; ASAS=Grupo de Trabajo Internacional de Evaluaciones de Espondiloartritis Anquilosante; BASDAI=Índice de Actividad de la Espondilitis Anquilosante de Bath.

Respuesta	Placebo N=107	Adalimumab N=208

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

Los pacientes tratados con el adalimumab mostraron una mejoría significativamente superior en la Semana 12, la cual se mantuvo hasta la Semana 24 en tanto el SF-36 como en el Cuestionario de Calidad de Vida en Espondilitis Anquilosante (ASQoL, por sus siglas en inglés).

Se observaron tendencias similares (no todas estadísticamente significativas) en el Estudio II de EA con aleatorización, doble ciego y controlado con placebo de menor tamaño realizado en 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

La eficacia y la seguridad del adalimumab se evaluaron en dos estudios con aleatorización, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (nr-AxSpA, por sus siglas en inglés). El Estudio I de nr-AxSpA evaluó a pacientes con nr-AxSpA activa. El Estudio II de nr-AxSpA era un estudio de interrupción del tratamiento en pacientes con nr-AxSpA activa que alcanzaron la remisión durante el tratamiento abierto con el adalimumab.

Estudio I de nr-AxSpA

En el Estudio I de nr-AxSpA, la administración de adalimumab 40 mg cada dos semanas se evaluó en 185 pacientes en un estudio doble ciego, con aleatorización y controlado con placebo de 12 semanas realizados en pacientes con nr-AxSpA activa (media del puntaje inicial de actividad de la enfermedad [BASDAI] de 6,4 en los pacientes tratados con el adalimumab y de 6,5 en los tratados con el placebo) que han presentado una respuesta inadecuada (o intolerancia) a ≥1 AINE, o tienen contraindicaciones para los AINE.

Treinta y tres (18%) pacientes recibieron tratamiento concomitante con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y 146 (79%) pacientes con AINE en el período inicial. Después del período doble ciego comenzó el período abierto, durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea por hasta 144 semanas adicionales. Los resultados de la Semana 12 mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los signos y síntomas de la nr-AxSpA activa en pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con el placebo (Tabla 14).

Tabla 14. Respuesta de Eficacia en el Estudio I de nr-AxSpA Controlado con Placebo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Respuesta en la Semana 12 **Durante el Período Doble Ciego**	**Placebo** **N=94**	**Adalimumab** **N=91**
ASAS40	15%	36%***
ASAS20	31%	52%**
ASAS5/6	6%	31%***
Remisión Parcial Según el ASAS	5%	16%*
BASDAI50	15%	35%**
ASDAS[a,b]	-0,3	–1,0***
Enfermedad Inactiva Según el ASDAS	4%	24%***
PCR-as[a,c,d]	-0,3	-4,7***
Articulaciones Sacroilíacas Según IRM de SPARCC[a,e]	-0,6	-3,2
Columna Según IRM de SPARCC[a,f]	-0,2	-1,8

Abreviaturas: ASAS=Grupo de Trabajo Internacional de Evaluaciones de Espondiloartritis Anquilosante; ASDAS=Puntaje de Actividad de la Enfermedad en Espondilitis Anquilosante; BASDAI=Índice de Actividad de la Espondilitis Anquilosante de Bath; PCR-as=proteína C reactiva de alta sensibilidad; SPARCC=Consorcio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá; nr-AxSpA=espondiloartritis axial no radiográfica.

[a] cambio medio a partir al período inicial

[b] n=91 placebo y n=87 adalimumab

[c] proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)

[d] n=73 placebo y n=70 adalimumab

[e] n=84 placebo y adalimumab

[f] n=82 placebo y n=85 adalimumab

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

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

Inhibición de la inflamación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los pacientes tratados con el adalimumab mantuvieron la mejoría significativa de los signos de inflamación, medida por la PCR-as y la IRM de las Articulaciones Sacroilíacas y la Columna, hasta la Semana 156 y la Semana 104, respectivamente.

Calidad de vida y función física

La calidad de vida relacionada con la salud y la función física se evaluaron con el Cuestionario de Evaluación de Salud para Espondiloartropatías (HAQ-S, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. El adalimumab mostró una mejoría estadísticamente significativa mayor en el puntaje total del HAQ-S y en el Puntaje del Componente Físico (PCS, por sus siglas en inglés) del SF-36 desde el período inicial hasta la Semana 12, en comparación con el placebo. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y la función física se mantuvo durante la extensión abierta hasta la Semana 156.

Estudio II de nr-AxSpA

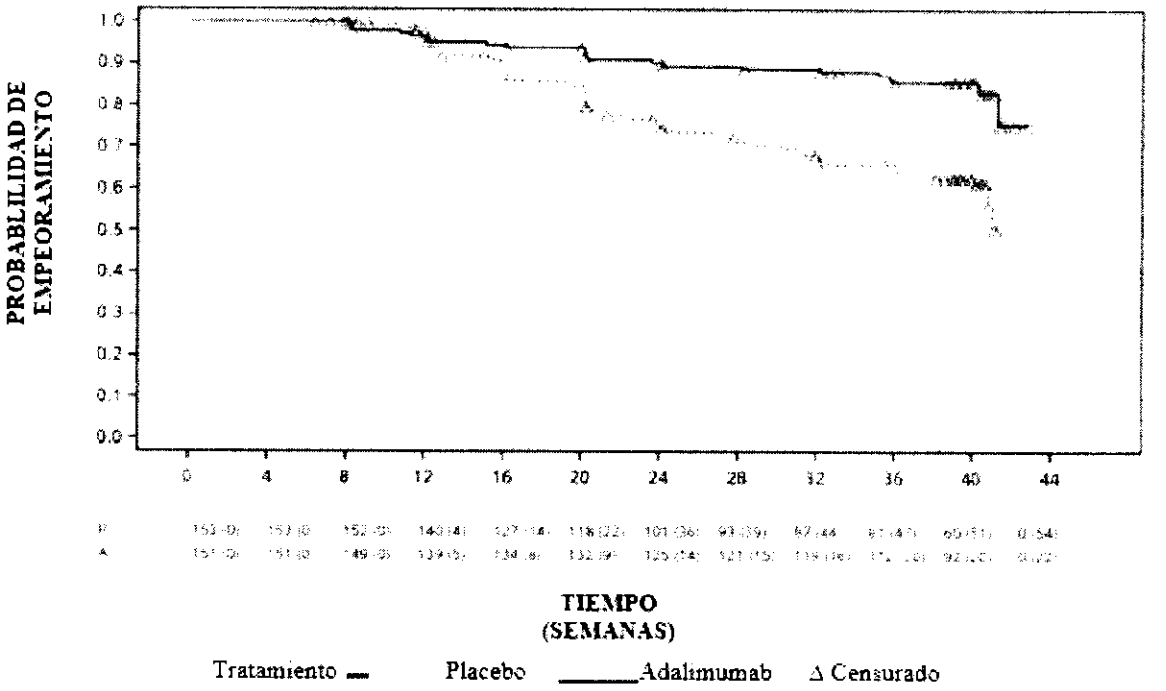
Se inscribió a un total de 673 pacientes con nr-AxSpA activa (media del puntaje inicial de actividad de la enfermedad [BASDAI] de 7,0) que presentaron una respuesta inadecuada a ≥2 AINE (o una intolerancia o contraindicación para AINE) en el período abierto del Estudio II de nr-AxSpA, durante el cual recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas (EOW, por sus siglas en inglés) por 28 semanas.

Estos pacientes también tenían evidencia de inflamación en las articulaciones sacroilíacas o la columna en la IRM o un aumento de la PCR-as. Luego, se aleatorizó a los pacientes que alcanzaron una remisión sostenida durante un mínimo de 12 semanas (N=305) (ASDAS <1.3 en las Semanas 16, 20, 24 y 28) en el período abierto para recibir un tratamiento continuo con adalimumab 40 mg EOW (N=152) o el placebo (N=153) por 40 semanas adicionales en un período doble ciego y controlado con placebo (duración total del estudio: 68 semanas). Los sujetos con un empeoramiento de la enfermedad durante el período doble ciego recibieron una terapia de rescate con Humira 40 mg EOW por un mínimo de 12 semanas.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes sin empeoramiento en la Semana 68 del estudio. El empeoramiento se definió como un ASDAS ≥2,1 en dos visitas consecutivas con un intervalo de cuatro semanas. La proporción de pacientes sin empeoramiento de la enfermedad fue mayor en los pacientes en tratamiento con el adalimumab durante el período doble ciego, en comparación con los que recibieron el placebo (un 70,4% frente a un 47,1%, p<0,001) (Figura 1).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier que Resumen del Tiempo hasta el Empeoramiento en el Estudio II de nr-AxSpA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



Nota: P=Placebo (Cantidad de Sujetos en Riesgo [con empeoramiento]); A=Adalimumab (Cantidad de Sujetos en Riesgo [con empeoramiento])

Entre los 68 pacientes con empeoramiento en el grupo asignado a la interrupción del tratamiento, 65 completaron 12 semanas de terapia de rescate con el adalimumab, de los cuales 37 (56,9%) volvieron a presentar remisión (ASDAS <1,3) 12 semanas después de reanudar el tratamiento abierto.

En la Semana 68, los pacientes que recibieron un tratamiento continuo con el adalimumab mostraron una mejoría estadísticamente significativa mayor en los signos y síntomas de la nr-AxSpA activa, en comparación con los pacientes asignados a la interrupción del tratamiento durante el período doble ciego del estudio (Tabla 15).

Tabla 15. Respuesta de Eficacia en el Período Controlado con Placebo del Estudio II de nr-AxSpA

Respuesta en la Semana 68 Durante el Período Doble Ciego	**Placebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS20[a]	47,1%	70,4%***
ASAS40[a]	45,8%	65,8%***
Remisión Parcial Según el ASAS	26,8%	42,1%**
Enfermedad Inactiva Según el ASDAS	33,3%	57,2%***

Empeoramiento Parcial[b]	64,1%	40,8%***

Abreviaturas: ASAS=Grupo de Trabajo Internacional de Evaluaciones de Espondiloartritis Anquilosante; ASDAS=Puntaje de Actividad de la Enfermedad en Espondilitis Anquilosante; N=cantidad de pacientes; nr-AxSpA=espondiloartritis axial no radiográfica.

[a] El período inicial se define como el período inicial abierto cuando los pacientes tienen una enfermedad activa.

[b] El empeoramiento parcial se define como un ASDAS ≥1,3, pero <2,1 en 2 visitas consecutivas.

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

Artritis psoriásica

La administración de adalimumab 40 mg cada dos semanas se estudió en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a severa en dos estudios controlados con placebo: Estudios I y II de APs. El Estudio I de APs, de 24 semanas de duración, trató a 313 pacientes adultos que presentaron una respuesta inadecuada a la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; de estos, aproximadamente un 50% consumía metotrexato. El Estudio II de APs, de 12 semanas de duración, trató a 100 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a la terapia con DMARD. Una vez finalizados ambos estudios, 383 pacientes se inscribieron en un estudio de extensión abierto, en el cual se administró adalimumab 40 mg cada dos semanas.

Debido a la poca cantidad de pacientes estudiados, existe evidencia insuficiente sobre la eficacia del adalimumab en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante.

Tabla 16. Respuesta Según el ACR en los Estudios de Artritis Psoriásica Controlados con Placebo (Porcentaje de Pacientes)

	Estudio I de APs		**Estudio II de APs**	
Respuesta	**Placebo N=162**	**Adalimumab N=151**	**Placebo N=49**	**Adalimumab N=51**
ACR20				
Semana 12	14%	58%***	16%	39%*
Semana 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR50				
Semana 12	4%	36%***	2%	25%***

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	Estudio I de APs		Estudio II de APs	
Respuesta	**Placebo N=162**	**Adalimumab N=151**	**Placebo N=49**	**Adalimumab N=51**
Semana 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR70				
Semana 12	1%	20%***	0%	14%*
Semana 24	1%	23%***	N/A	N/A

Abreviaturas: ACR=Colegio Estadounidense de Reumatología; N/A=no aplicable; APs=artritis psoriásica.

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

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

Las respuestas según el ACR en el Estudio I de APs fueron similares con y sin un tratamiento concomitante con metotrexato. Las respuestas según el ACR se mantuvieron en el estudio de extensión abierto durante un máximo de 136 semanas.

Los cambios radiográficos se evaluaron en los estudios de artritis psoriásica. Las radiografías de manos, muñecas y pies se obtuvieron en el período inicial y en la Semana 24 durante el período doble ciego cuando los pacientes recibieron el adalimumab o el placebo, y en la Semana 48 cuando todos los pacientes recibieron adalimumab de etiqueta abierta. Se utilizó un Puntaje Total de Sharp modificado (mTSS, por sus siglas en inglés), que incluyó las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no fue idéntico al TSS utilizado para la artritis reumatoide).

El tratamiento con el adalimumab redujo la tasa de progresión del daño articular periférico, en comparación con el tratamiento con el placebo, según lo determinado por el cambio a partir del período inicial en el mTSS (media ± desviación estándar [DE]) de 0,8 ± 2,5 en el grupo con el placebo (en la Semana 24), en comparación con 0,0 ± 1,9; (p <0,001) en el grupo con el adalimumab (en la Semana 48).

Entre los sujetos tratados con el adalimumab sin progresión radiográfica desde el período inicial hasta la Semana 48 (n=102), un 84% siguió mostrando ausencia de progresión radiográfica durante 144 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con el adalimumab demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física, evaluada por el HAQ y el Formulario Breve de 36 Identificadores de la Encuesta de Salud (SF-36), en comparación con el placebo en la Semana 24. La mejoría en la función física continuó durante la extensión abierta hasta la Semana 136.

Psoriasis

La seguridad y la eficacia del adalimumab se estudiaron en pacientes adultos con psoriasis en placa crónica (afectación del ASC ≥10% y un Índice de Área y Severidad de la Psoriasis [PASI, por sus siglas en inglés] ≥12 o ≥10) que eran candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia en estudios con aleatorización y doble ciego. Un 73% de los pacientes inscritos en los Estudios I y II de Psoriasis había recibido una terapia sistémica o fototerapia previa. La seguridad y la eficacia del adalimumab también se estudiaron en pacientes adultos con psoriasis en placa crónica moderada a severa con psoriasis en manos y/o pies concomitante que eran candidatos para recibir terapia sistémica en un estudio con aleatorización y doble ciego (Estudio III de Psoriasis).

El Estudio I de Psoriasis (REVEAL) evaluó a 1212 pacientes en tres períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron el placebo o el adalimumab en una dosis inicial de 80 mg, seguida de una de 40 mg administrada cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de terapia, los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta PASI 75 (una mejora de al menos un 75% del puntaje PASI a partir del período inicial) ingresaron al período B y recibieron adalimumab 40 mg a etiqueta abierta cada dos semanas. Los paeientes que mantuvieron como mínimo una respuesta PASI 75 en la Semana 33 y que se aleatorizaron originalmente a la terapia activa en el período A, se volvieron a aleatorizar en el período C para recibir adalimumab 40 mg cada dos semanas o el placebo durante 19 semanas adicionales. En todos los grupos de tratamiento, la media del puntaje PASI inicial fue de 18,9 y el puntaje inicial de la Evaluación Global por Parte del Médico (PGA, por sus siglas en inglés) osciló entre "moderado" (53% de los sujetos incluidos), "severo" (41%) y "muy severo" (6%).

El Estudio II de Psoriasis (CHAMPION) comparó la eficacia y la seguridad del adalimumab en comparación con el metotrexato y el placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron el placebo, una dosis inicial de MTX de 7,5 mg y, por lo tanto, se realizaron aumentos de la dosis hasta la Semana 12, con una dosis máxima de 25 mg o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab, seguida de dosis de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) por 16 semanas. No se dispone de datos que comparen el adalimumab y el MTX por más de 16 semanas de terapia. No se aumentó la dosis de los pacientes que recibieron MTX y que alcanzaron una respuesta ≥PASI 50 en la Semana 8 y/o 12. En todos los grupos de tratamiento, la media del puntaje PASI inicial fue de 19,7 y el puntaje inicial de la PGA osciló entre "leve" (<1%), "moderado" (48%), "severo" (46%) y "muy severo" (6%).

Los pacientes que participaron en todos los estudios de Fase 2 y Fase 3 de psoriasis fueron elegibles para ingresar a un ensayo de extensión abierto, en donde el adalimumab se administró por un mínimo de 108 semanas adicionales.

En los Estudios I y II de Psoriasis, un criterio primario de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta PASI 75 desde el período inicial hasta la Semana 16 (consulte las Tablas 17 y 18).

Tabla 17. Estudio I de Ps (REVEAL) - Resultados de Eficacia a las 16 Semanas

	Placebo	Adalimumab 40 mg EOW

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	N=398 n (%)	N=814 n (%)
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Exenta/mínima	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

Abreviaturas: EOW=cada dos semanas; PASI=Índice de Área y Severidad de la Psoriasis; PGA=Evaluación Global por Parte del Médico; Ps=psoriasis.

[a] El porcentaje de pacientes que alcanzó la respuesta PASI 75 se calculó como la tasa ajustada en función del centro.

[b] p <0,001, adalimumab en comparación con el placebo.

Tabla 18. Estudio II de Ps (CHAMPION) - Resultados de Eficacia a las 16 Semanas

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg EOW N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a,b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c,d]
PGA: Exenta/mínima	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a,b]

Abreviaturas: EOW=cada dos semanas; PASI=Índice de Área y Severidad de la Psoriasis; PGA=Evaluación Global por Parte del Médico; Ps=psoriasis.

[a] p <0,001, adalimumab en comparación con el placebo.

[b] p <0,001, adalimumab en comparación con el metotrexato.

[c] p <0,01, adalimumab en comparación con el placebo.

[d] p <0,05, adalimumab en comparación con el metotrexato.

En el Estudio I de Psoriasis, un 28% de los pacientes que presentó una respuesta PASI 75 y que se volvió a aleatorizar para recibir el placebo en la Semana 33 presentó "pérdida de la respuesta adecuada" (puntaje PASI después de la Semana 33 y durante o antes de la Semana 52 que dio como resultado una respuesta <PASI 50 en relación con el período inicial, con un aumento mínimo de 6 puntos en el puntaje PASI en relación con la Semana 33), en comparación con el 5% que continuó recibiendo el adalimumab (p <0,001). De los pacientes

que perdieron la respuesta adecuada luego de la nueva aleatorización para recibir el placebo y que luego se inscribieron en el ensayo de extensión abierto, un 38% (25/66) y un 55% (36/66) recuperó la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de retratamiento, respectivamente.

Un total de 233 sujetos con respuesta PASI 75 en la Semana 16 y la Semana 33 recibieron una terapia continua con el adalimumab durante 52 semanas en el Estudio I de Psoriasis, y continuaron recibiendo el adalimumab en el ensayo de extensión abierto. Las tasas de respuesta PASI 75 o de respuesta exenta o mínima en la PGA en estos pacientes fueron de un 74,7% y de un 59,0%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia abierta (total de 160 semanas). En un análisis en donde todos los pacientes que se retiraron del estudio debido a eventos adversos o falta de eficacia (o quienes recibieron un aumento escalonado de la dosis) se consideraron sujetos sin respuesta, las tasas de respuesta PASI 75 o de respuesta exenta o mínima en la PGA fueron de un 69,6% y de un 55,7%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de terapia abierta (total de 160 semanas).

Un total de 347 pacientes estables participaron en una evaluación de interrupción y una evaluación de retratamiento en un estudio de extensión abierto. Durante el período de interrupción, los síntomas de la psoriasis regresaron con el tiempo, con un tiempo mediano hasta la recaída (disminución a "moderada" o peor en la PGA) de aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes presentó efectos de rebote durante el período de interrupción. Un 76,5% (218/285) de los pacientes que ingresó al período de retratamiento presentó una respuesta de "exenta" o "mínima" en la PGA luego de 16 semanas de retratamiento, independientemente de si sufrieron una recaída durante la interrupción del tratamiento (69,1% [123/178] y 88,8% [95/107] para los pacientes que sufrieron y no sufrieron una recaída durante el período de interrupción, respectivamente). Durante el retratamiento, se observó un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Se demostraron mejorías significativas en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés) en la Semana 16 a partir del periodo inicial, en comparación con el placebo (Estudios I y II) y el MTX (Estudio II). En el Estudio I, las mejorías en los puntajes de resumen del componente físico y mental del SF-36 también fueron significativas en comparación con el placebo.

En un estudio de extensión abierto para pacientes con un aumento escalonado de la dosis de 40 mg cada dos semanas a 40 mg una vez a la semana debido a una respuesta PASI inferior al 50%, un 26,4% (92/349) y un 37,8% (132/349) de los pacientes alcanzaron una respuesta PASI 75 en las Semanas 12 y 24, respectivamente.

El Estudio III de Psoriasis (REACH) comparó la eficacia y la seguridad del adalimumab frente al placebo en 72 pacientes con psoriasis en placa crónica moderada a severa y psoriasis en manos y/o pies. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial), o el placebo durante 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadística y significativamente mayor de pacientes que recibieron el adalimumab alcanzaron una PGA de "exenta" o "casi exenta"

para las manos y/o los pies, en comparación con los pacientes que recibieron el placebo (un 30,6% frente a un 4,3%, respectivamente [p=0,014]).

El Estudio IV de Psoriasis comparó la eficacia y la seguridad del adalimumab frente al placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal moderada a severa. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial), o el placebo durante 26 semanas, a la cual le siguió un tratamiento abierto con adalimumab durante 26 semanas adicionales. Las evaluaciones de la psoriasis ungueal incluyeron el Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI, por sus siglas en inglés), la Evaluación Global de la Psoriasis Ungueal por parte del Médico (PGA-F, por sus siglas en inglés) y el Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI, por sus siglas en inglés) (consulte la Tabla 19). El adalimumab demostró el beneficio del tratamiento en pacientes con psoriasis ungueal con distintos grados de afectación cutánea (afectación ≥10% del ASC [60% de los pacientes] y afectación <10% y ≥5% del ASC [40% de los pacientes]).

Tabla 19. Estudio IV de Ps - Resultados de Eficacia a las 16, 26 y 52 Semanas

Criterio de Valoración	**Semana 16 Controlado con Placebo**		**Semana 26 Controlado con Placebo**		**Semana 52 Abierto**
	Placebo N=108	**Adalimumab 40 mg EOW N=109**	**Placebo N=108**	**Adalimumab 40 mg EOW N=109**	**Adalimumab 40 mg EOW N=80**
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
Exenta/mínima en la PGA-F y ≥2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Cambio Porcentual en el NAPSI de las Uñas Total (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

Abreviaturas: EOW=cada dos semanas; mNAPSI=Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal modificado; NAPSI=Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal; PGA-F=Evaluación Global de la Psoriasis Ungueal por Parte del Médico; Ps=psoriasis.

[a] p <0,001, adalimumab en comparación con el placebo.

Los pacientes tratados con el adalimumab mostraron mejorías estadísticamente significativas en la Semana 26, en comparación con el placebo en el DLQI.

Psoriasis en placa pediátrica

La eficacia del adalimumab se evaluó en un estudio con aleatorización, doble ciego y controlado realizado en 114 pacientes pediátricos desde los 4 años con psoriasis en placa crónica severa (definida por una afectación ≥4 o >20% del ASC en la PGA, una afectación >10% del ASC con lesiones muy gruesas, o una respuesta PASI ≥20 o ≥10 con afectación facial, genital o de las manos/pies de importancia clínica) controlada de manera inadecuada con terapia tópica y helioterapia o fototerapia.

Los pacientes recibieron adalimumab 0,8 mg/kg EOW (hasta un máximo de 40 mg), adalimumab 0,4 mg/kg EOW (hasta un máximo de 20 mg), o metotrexato 0,1 mg/kg a 0,4 mg/kg una vez a la semana (hasta un máximo de 25 mg). En la Semana 16, una mayor cantidad de pacientes aleatorizados para recibir adalimumab 0,8 mg/kg tuvieron respuestas de eficacia positivas (p. ej., PASI 75) que los aleatorizados para recibir adalimumab 0,4 mg/kg EOW o el MTX.

Tabla 20. Resultados de Eficacia de la Psoriasis en Placa Pediátrica a las 16 Semanas

	MTX **N=37**	**Adalimumab 0,8 mg/kg EOW** **N=38**
PASI 75[a]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Exenta/mínima[b]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

Abreviaturas: EOW=cada dos semanas; MTX=metotrexato; PASI=Índice de Área y Severidad de la Psoriasis; PGA=Evaluación Global por parte del Médico.

[a] p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg en comparación con el MTX.

[b] p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg en comparación con el MTX.

Se retiró del tratamiento por un máximo de 36 semanas a los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 o una respuesta de exenta o mínima en la PGA y se monitorearon para detectar la pérdida del control de la enfermedad (es decir, un empeoramiento de la PGA de al menos 2 grados). Luego, los pacientes volvieron a ser tratados con adalimumab 0,8 mg/kg EOW por 16 semanas adicionales; las tasas de respuesta observadas durante el retratamiento fueron similares a las del período doble ciego previo: respuesta PASI 75 de un 78,9% (15 de 19 sujetos) y respuesta de exenta o mínima en la PGA de un 52,6% (10 de 19 sujetos).

En el período abierto del estudio, los pacientes mantuvieron la respuesta PASI 75 y la respuesta de exenta o mínima en la PGA por hasta 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos de seguridad.

Hidradenitis supurativa

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en estudios con aleatorización, doble ciego y controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto realizados en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS, por sus siglas en inglés) moderada a severa que presentaron intolerancia, contraindicaciones o una respuesta inadecuada a, como mínimo, un ensayo de 3 meses de terapia antibiótica sistémica. Los pacientes en el Estudio -I de HS y el Estudio -II de HS presentaron una enfermedad con un Estadio II o III según la escala de Hurley, con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios.

El Estudio -I de HS (PIONEER I) evaluó a 307 pacientes en 2 períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron el placebo o el adalimumab con una dosis inicial de 160 mg en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg cada dos semanas comenzando entre la Semana 4 y la Semana 11. Se prohibió la administración concomitante de antibióticos durante el estudio. Luego de 12 semanas de terapia, se volvió a aleatorizar en el período B a los pacientes que recibieron el adalimumab en el período A para ingresar a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg una vez a la semana, adalimumab 40 mg dos veces a la semana o el placebo desde la Semana 12 a la Semana 35). Los pacientes que se aleatorizaron para recibir el placebo en el período A se asignaron para recibir adalimumab 40 mg una vez a la semana en el período B.

El Estudio -II de HS (PIONEER II) evaluó a 326 pacientes en 2 períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron el placebo o el adalimumab con una dosis inicial de 160 mg en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg cada dos semanas comenzando entre la Semana 4 y la Semana 11. Un 19,3% de los pacientes continuó con la terapia antibiótica oral inicial durante el estudio. Luego de 12 semanas de terapia, se volvió a aleatorizar en el período B a los pacientes que recibieron el adalimumab en el período A para ingresar a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg una vez a la semana, adalimumab 40 mg dos veces a la semana o el placebo desde la Semana 12 a la Semana 35). Los pacientes que se aleatorizaron para recibir el placebo en el período A se asignaron para recibir el placebo en el período B.

Los pacientes que participaron en los Estudios I y II de HS eran elegibles para ingresar a un estudio de extensión abierto, en el cual se administró adalimumab 40 mg una vez a la semana. La exposición media en toda la población de pacientes con adalimumab fue de 762 días. Los pacientes utilizaron lociones tópicas antisépticas a diario en los 3 estudios.

Respuesta Clínica

La reducción de las lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de los abscesos y las fístulas drenantes se evaluaron mediante la Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa (HiSCR, por sus siglas en inglés; una reducción de mínimo un 50% en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios, sin aumentos en el recuento de abscesos ni en el recuento de fístulas drenantes respecto del período inicial). La reducción del dolor cutáneo relacionado con la HS se evaluó con una Escala de Calificación Numérica en pacientes que ingresaron al estudio con un puntaje inicial de 3 o superior en una escala de 11 puntos.

En la Semana 12, una proporción significativamente más alta de pacientes tratados con el adalimumab alcanzó la HiSCR, en comparación con el placebo. En la Semana 12, una proporción significativamente más alta de pacientes en el Estudio II de HS presentó una disminución de importancia clínica en el dolor cutáneo relacionado con la HS (consulte la Tabla 21). Los pacientes tratados con el adalimumab tuvieron una disminución significativa del riesgo de desarrollar un empeoramiento de la enfermedad durante las 12 semanas iniciales del tratamiento.

Tabla 21. Estudios I y II de HS - Resultados de Eficacia a las 12 Semanas

	Estudio I de HS		**Estudio II de HS**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg Una Vez a la Semana**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg Una Vez a la Semana**
Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa (HiSCR)[a]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)***
≥30% de Reducción en el Dolor Cutáneo[b]	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***

Abreviaturas: HS=hidradenitis supurativa.

* p <0,05, *** p <0,001, adalimumab en comparación con el placebo.

[a] Entre todos los pacientes aleatorizados.

[b] Entre los pacientes con una evaluación inicial ≥3 de dolor cutáneo relacionado con la HS, con base en la Escala de Calificación Numérica de 0 a 10; 0=sin dolor cutáneo, 10=dolor cutáneo inimaginable.

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

Se observaron mayores mejorías en la Semana 12 a partir del período inicial, en comparación con el placebo, en la calidad de vida relacionada con la salud específica de la piel, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI; Estudios I y II de HS), en la satisfacción global del paciente con el tratamiento con medicamentos, medida por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento con Medicamentos (TSQM, por sus siglas en inglés; Estudios I y II de HS) y en la salud física, medida por el puntaje de resumen del componente físico del SF-36 (Estudio I de HS).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En pacientes con mínimo una respuesta parcial a adalimumab 40 mg una vez a la semana en la Semana 12, la tasa de HiSCR en la Semana 36 fue más alta en los pacientes que continuaron con adalimumab una vez a la semana, en comparación con los pacientes cuya frecuencia de dosificación se redujo a una administración cada dos semanas, o en quienes se interrumpió el tratamiento (consulte la Tabla 22).

Tabla 22. Proporción de Pacientes[a] que Alcanzó la HiSCR[b] en las Semanas 24 y 36 Luego de la Reasignación del Tratamiento desde Adalimumab Una Vez a la Semana en la Semana 12

	Placebo (interrupción del tratamiento) N=73	**Adalimumab 40 mg cada dos semanas N=70**	**Adalimumab 40 mg una vez a la semana N=70**
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

Abreviaturas: HiSCR=Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa.

[a] Pacientes con mínimo una respuesta parcial a adalimumab 40 mg una vez a la semana luego de 12 semanas de tratamiento.

[b] Los pacientes que cumplieron con los criterios específicos del protocolo para la pérdida de la respuesta o la falta de mejoría debieron interrumpir su participación en los estudios y se consideraron como sujetos sin respuesta.

Entre los pacientes que presentaron mínimo una respuesta parcial en la Semana 12 y que recibieron una terapia continua con el adalimumab una vez a la semana, la tasa de HiSCR en la Semana 48 fue de un 68,3% y en la Semana 96 fue de un 65,1%. Los tratamientos a largo plazo con adalimumab 40 mg una vez a la semana por 96 semanas no identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Entre los pacientes cuyo tratamiento con el adalimumab se interrumpió en la Semana 12 en los Estudios I y II de HS, la tasa de HiSCR a las 12 semanas después de la reintroducción de adalimumab 40 mg una vez a la semana regresó a niveles similares a los observados antes de la interrupción (56,0%).

Hidradenitis supurativa en adolescentes

No existen ensayos clínicos con el adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia del adalimumab en el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice con base en la eficacia demostrada y la relación entre exposición y respuesta en pacientes adultos con HS, y en la probabilidad de que la evolución de la enfermedad, la fisiopatología y los efectos del medicamento sean considerablemente similares a los observados en adultos con los mismos niveles de exposición. La seguridad de la dosis del adalimumab recomendada en la población

adolescente con HS se basa en el perfil de seguridad de indicación cruzada del adalimumab en pacientes adultos y pediátricos en dosis similares o más frecuentes (consulte la Sección 5.2).

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia del adalimumab se evaluaron en más de 1500 pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI, por sus siglas en inglés, ≥220 y ≤450) en estudios con aleatorización, doble ciego y controlados con placebo. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores, y un 80% de los pacientes continuó recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como un CDAI <150) en dos estudios, Estudio I de EC (CLASSIC I) y Estudio II de EC (GAIN). En el Estudio I de EC, se aleatorizó a 299 pacientes no tratados previamente con antagonistas del TNF a uno de cuatro grupos de tratamiento: placebo en las Semanas 0 y 2; adalimumab 160 mg en la Semana 0 y adalimumab 80 mg en la Semana 2; adalimumab 80 mg en la Semana 0 y adalimumab 40 mg en la Semana 2; y adalimumab 40 mg en la Semana 0 y adalimumab 20 mg en la Semana 2. En el Estudio II de EC, los 325 pacientes que habían perdido la respuesta o que fueron intolerantes al tratamiento con infliximab se aleatorizaron para recibir adalimumab 160 mg en la Semana 0 y adalimumab 80 mg en la Semana 2, o el placebo en las Semanas 0 y 2. Se excluyó de los estudios a los sujetos sin respuesta primaria y, por consiguiente, no se realizó ninguna evaluación adicional.

El mantenimiento de la remisión clínica se evaluó en el Estudio III de EC (CHARM). En el Estudio III de EC, 854 pacientes recibieron adalimumab 80 mg en la Semana 0 y adalimumab 40 mg en la Semana 2. En la Semana 4, se aleatorizó a los pacientes para recibir adalimumab 40 mg cada dos semanas, adalimumab 40 mg una vez a la semana o el placebo, con una duración total del estudio de 56 semanas. Los pacientes con respuesta clínica (disminución ≥70 del CDAI) en la Semana 4 se estratificaron y analizaron de manera separada de los pacientes sin respuesta clínica en la Semana 4. Se permitió la reducción progresiva de la dosis de corticosteroides después de la Semana 8.

La inducción de la remisión y las tasas de respuesta del Estudio I de EC y el Estudio II de EC se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23. Inducción de la Remisión y Respuesta Clínicas (Porcentaje de Pacientes)

	Estudio I de EC: Pacientes Sin Tratamiento Previo con Infliximab			**Estudio II de EC: Pacientes Con Tratamiento Previo con Infliximab**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg**	**Adalimumab 160/80 mg**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg**

		N=75	N=76		N=159
Semana 4					
Remisión clínica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Respuesta clínica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Todos los valores p son comparaciones por pares de las proporciones del adalimumab frente al placebo.

Abreviaturas: EC=enfermedad de Crohn.

* p <0,001

** p <0,01

Se observaron tasas de remisión similares para los regímenes de inducción de 160/80 mg y 80/40 mg en la Semana 8; además, se observaron eventos adversos con más frecuencia en el grupo con 160/80 mg.

En el Estudio III de EC, en la Semana 4, un 58% (499/854) de los pacientes presentaron respuesta clínica y se evaluaron en el análisis primario. De aquellos con respuesta clínica en la Semana 4, un 48% se había expuesto previamente a otros antagonistas del TNF. El mantenimiento de la remisión y las tasas de respuesta se presentan en la Tabla 24. Los resultados de remisión clínica se mantuvieron relativamente constantes, independientemente de la exposición previa a antagonistas del TNF.

La administración del adalimumab provocó una reducción estadísticamente significativa a en las intervenciones quirúrgicas y hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad, en comparación con el placebo, en la Semana 56.

Tabla 24. Mantenimiento de la Remisión y Respuesta Clínicas (Porcentaje de Pacientes)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg cada dos semanas**	**Adalimumab 40 mg cada semana**
Semana 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisión clínica	17%	40%*	47%*
Respuesta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*

Pacientes en remisión libre de esteroides durante ≥90 días[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Semana 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Remisión clínica	12%	36%*	41%*
Respuesta clínica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacientes en remisión libre de esteroides durante ≥90 días[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p <0,001 para las comparaciones por pares de las proporciones del adalimumab frente al placebo.

** p <0,02 para las comparaciones por pares de las proporciones del adalimumab frente al placebo.

[a] Entre los que recibieron corticosteroides en el período inicial.

Entre los pacientes que no presentaron respuesta en la Semana 4, un 43% de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con el adalimumab respondió en la Semana 12, en comparación con un 30% de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con el placebo. Estos resultados señalan que algunos pacientes que no presentan respuesta en la Semana 4 se benefician de la terapia de mantenimiento continua hasta la Semana 12. La terapia continua por más de 12 semanas no dio como resultado respuestas más significativas (consulte la Sección 4.2).

Se realizó el seguimiento de 117/276 pacientes del Estudio I de EC y de 272/777 pacientes de los Estudio II y III de EC durante un mínimo de 3 años de terapia abierta con el adalimumab. En total, 88 y 189 pacientes, respectivamente, continuaron en remisión clínica. Además, 102 y 233 pacientes, respectivamente, mantuvieron una respuesta clínica (CR-100)

Calidad de vida

En el Estudio I de EC y en el Estudio II de EC, los pacientes aleatorizados para recibir adalimumab 80/40 mg y 160/80 mg alcanzaron una mejoría estadísticamente significativa en el puntaje total del Cuestionario sobre la Enfermedad Intestinal Inflamatoria (IBDQ, por sus siglas en inglés) en la Semana 4, en comparación con el placebo, mejoría que también se observó en las Semanas 26 y 56 del Estudio III de EC entre los pacientes de los grupos de tratamiento con el adalimumab, en comparación con los del grupo con el placebo.

Enfermedad de Crohn pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El adalimumab se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de inducción y mantenimiento con dosis dependientes del peso corporal (<40 kg o ≥40 kg) en 192 sujetos pediátricos de 6 a 17 años (inclusive) con enfermedad de Crohn (EC) moderada a severa, definida como un puntaje >30 en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI, por sus siglas en inglés). Los sujetos no debían haber respondido a la terapia convencional (incluido un corticosteroide y/o un inmunomodulador) para la EC. Además, los sujetos debieron también haber perdido la respuesta o ser intolerantes al infliximab.

Todos los sujetos recibieron terapia de inducción abierta con una dosis determinada según su peso corporal Inicial: 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2 para los sujetos ≥40 kg, y 80 mg y 40 mg, respectivamente, para los sujetos <40 kg.

En la Semana 4, se aleatorizó a los sujetos en una proporción de 1:1 según su peso corporal para recibir un régimen de mantenimiento con Dosis Baja o un régimen de mantenimiento con Dosis Estándar, tal como se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25. Régimen de Mantenimiento

Peso del Paciente	Dosis Baja	Dosis Estándar
<40 kg	10 mg EOW	20 mg EOW
≥40 kg	20 mg EOW	40 mg EOW

Abreviatura: EOW=cada dos semanas.

Resultados de eficacia

El criterio primario de valoración del estudio fue la remisión clínica en la Semana 26, definida por un puntaje ≤10 en el PCDAI.

Las tasas de remisión clínica y respuesta clínica (definida como la reducción en el puntaje del PCDAI de al menos 15 puntos a partir del Período Inicial) se presentan en la Tabla 26. Las tasas de interrupción del tratamiento con corticosteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 27.

Tabla 26. Estudio de EC Pediátrica - Remisión y Respuesta Clínicas Según el PCDAI

	Dosis Estándar 40/20 mg EOW N=93	Dosis Baja 20/10 mg EOW N=95	Valor p*
Semana 26			
Remisión clínica	38,7%	28,4%	0,075
Respuesta clínica	59,1%	48,4%	0,073

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Semana 52			
Remisión clínica	33,3%	23,2%	0,100
Respuesta clínica	41,9%	28,4%	0,038

Abreviaturas: EC=enfermedad de Crohn; EOW=cada dos semanas.

* Valor p para la comparación entre la Dosis Estándar y la Dosis Baja.

Tabla 27. Estudio de EC Pediátrica - Interrupción del Tratamiento con Corticosteroides o Inmunomoduladores y Remisión de las Fístulas

	Dosis Estándar 40/20 mg EOW	**Dosis Baja 20/10 mg EOW**	**Valor p[1]**
Sujetos que interrumpieron el tratamiento con corticosteroides	**N=33**	**N=38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0.066
Semana 52	69,7%	60,5%	0.420
Sujetos que interrumpieron el tratamiento con inmunomoduladores[2]	**N=60**	**N=57**	
Semana 52	30,0%	29,8%	0.983
Remisión de las fístulas[3]	**N=15**	**N=21**	
Semana 26	46,7%	38,1%	0.608
Semana 52	40,0%	23,8%	0.303

Abreviaturas: EC=enfermedad de Crohn; EOW=cada dos semanas.

[1] Valor p para la comparación entre la Dosis Estándar y la Dosis Baja.

[2] La terapia con inmunosupresores solamente se puede interrumpir durante o después de la Semana 26 a discreción del investigador, en caso de que el sujeto cumpla con los criterios de respuesta clínica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

[3] Se define como un cierre de todas las fístulas drenantes durante el Período Inicial, en al menos 2 visitas consecutivas posteriores al Período Inicial.

Se observaron aumentos estadísticamente significativos (mejorías) a partir del Período Inicial y hasta la Semana 26 y 52 en el Índice de Masa Corporal y la velocidad de crecimiento en ambos grupos de tratamiento.

También se observaron mejorías estadística y clínicamente significativas a partir del Período Inicial en ambos grupos del tratamiento, en los parámetros de calidad de vida (incluido el IMPACT III).

Cien pacientes (n=100) del Estudio de EC Pediátrica continuaron en un estudio de extensión a largo plazo y de etiqueta abierta. Después de 5 años de terapia con el adalimumab, un 74,0% (37/50) de los 50 pacientes restantes en el estudio continuaron en remisión clínica y un 92,0% (46/50) de los pacientes continuaron en respuesta clínica según el PCDAI.

Colitis ulcerosa

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de dosis múltiples del adalimumab en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severamente activa (puntaje de la Clínica Mayo de 6 a 12 con un subpuntaje de endoscopía de 2 a 3) en estudios controlados con placebo, doble ciego y con aleatorización.

En el estudio I de CU, se aleatorizó a 390 pacientes no tratados previamente con antagonistas del TNF para recibir el placebo durante las Semanas 0 y 2; adalimumab 160 mg en la Semana 0, seguido de adalimumab 80 mg en la Semana 2 o adalimumab 80 mg en la Semana 0, seguido de adalimumab 40 mg en la Semana 2. Después de la Semana 2, los pacientes de ambos grupos con el adalimumab recibieron 40 mg EOW. La remisión clínica (definida como un puntaje de la Clínica Mayo ≤2 sin un subpuntaje >1) se evaluó en la Semana 8.

En el Estudio II de CU, 248 pacientes recibieron 160 mg de adalimumab en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg EOW a partir de entonces, y 246 pacientes recibieron el placebo. Los resultados clínicos se evaluaron para la inducción de la remisión en la Semana 8 y para el mantenimiento de la remisión en la Semana 52.

Los pacientes inducidos con 160/80 mg de adalimumab lograron una remisión clínica en comparación con el placebo en la Semana 8, con porcentajes estadística y significativamente mayores en el Estudio I de CU (un 18% frente a un 9%, respectivamente, p=0,031) y el Estudio II de CU (un 17% frente a un 9% respectivamente, p=0,019). En el Estudio II de CU, entre aquellos tratados con el adalimumab que se encontraban en remisión durante la Semana 8, 21/41 (51%) se encontraban en remisión en la Semana 52.

Los resultados de la población general del Estudio II de CU se presentan en la Tabla 28.

Tabla 28. Respuesta, Remisión y Cicatrización de la Mucosa en el Estudio II de CU (Porcentaje de Pacientes)

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

La remisión clínica se define como un puntaje de la Clínica Mayo ≤2 sin un subpuntaje >1.

La respuesta clínica es la disminución del puntaje de la Clínica Mayo desde el período inicial en ≥3 puntos y ≥30%, más una disminución en el subpuntaje del sangrado rectal (RBS, por sus siglas en inglés) ≥1 o un RBS absoluto de 0 o 1.

Abreviaturas: EOW=cada dos semanas; CU=colitis ulcerosa.

* $p < 0,05$ para la comparación por pares de las proporciones del adalimumab frente al placebo.

** $p < 0,001$ para la comparación por pares de las proporciones del adalimumab frente al placebo.

[a] Entre los que recibieron corticosteroides en el período inicial.

De los pacientes que presentaron una respuesta en la Semana 8, un 47% se encontraba en respuesta, un 29% en remisión, un 41% presentó cicatrización de la mucosa y un 20% se encontraba en remisión libre de esteroides por ≥90 días en la Semana 52.

Aproximadamente un 40% de los pacientes en el Estudio II de CU no presentó respuesta al tratamiento antes de comenzar el tratamiento anti-TNF con el infliximab. La eficacia del adalimumab en aquellos pacientes se redujo en comparación con la eficacia en los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

no tratados previamente con anti-TNF. Entre los pacientes que no han presentado respuesta al tratamiento previo con anti-TNF, un 3% con el placebo y un 10% con el adalimumab lograron la remisión en la Semana 52

Los pacientes de los Estudios I y II de CU tuvieron la opción de cambiarse a un estudio de extensión a largo plazo y abierto (Estudio III de CU). Después de 3 años de terapia con el adalimumab, un 75% (301/402) de los pacientes continuó en remisión clínica según el puntaje parcial de la Clínica Mayo.

Tasas de hospitalización

Durante las 52 semanas de los Estudios I y II de CU, se observaron tasas más bajas de las hospitalizaciones por cualquier causa y de las hospitalizaciones relacionadas con la CU en el grupo tratado con el adalimumab, en comparación con el grupo con el placebo. La cantidad de las hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo de tratamiento con el adalimumab fue de 0,18 por años-paciente frente a 0,26 por años-paciente en el grupo con el placebo, y las cifras correspondientes para las hospitalizaciones relacionadas con la CU fueron 0,12 por años-paciente frente a 0,22 por años-paciente.

Calidad de vida

En el Estudio II de CU, el tratamiento con el adalimumab resultó en mejorías en el puntaje del Cuestionario sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ).

Uveítis

Se evaluó la seguridad y eficacia del adalimumab en pacientes adultos con uveítis intermedia, posterior y panuveítis no infecciosas, excluyendo a los pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios controlados con placebo, con doble enmascaramiento y con aleatorización (Estudios I y II de UV). Los pacientes recibieron el placebo o el adalimumab en una dosis inicial de 80 mg, seguida de una dosis de 40 mg administrada cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Se permitieron dosis estables concomitantes de un inmunosupresor no biológico.

En el Estudio I de UV se evaluaron 217 pacientes con uveítis activa a pesar del tratamiento con corticosteroides (prednisona oral en dosis de 10 mg/día a 60 mg/día). Todos los pacientes recibieron una dosis estandarizada durante 2 semanas de prednisona 60 mg/día en la entrada al estudio, seguido por un cronograma obligatorio de reducción de dosis, con una interrupción completa de los corticosteroides en la Semana 15.

En el Estudio II de UV se evaluaron 226 pacientes con uveítis inactiva que requerían un tratamiento con corticosteroides crónico (10 mg/día a 35 mg/día de prednisona oral) en el período inicial para controlar su enfermedad. Posteriormente, los pacientes se sometieron a un cronograma obligatorio de reducción de dosis, con una interrupción completa de los corticosteroides en la Semana 19.

El criterio primario de valoración de la eficacia en ambos estudios fue el "tiempo hasta el fracaso del tratamiento". El fracaso del tratamiento se define por un resultado de varios

componentes basado en las lesiones inflamatorias coriorretinales y/o inflamatorias vaseulares retinales, el grado de células en la cámara anterior (CA), el grado de turbidez vítrea (VH, por sus siglas en inglés) y la mejor agudeza visual corregida (BCVA, por sus siglas en inglés).

Respuesta Clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracaso del tratamiento en pacientes tratados con el adalimumab frente a pacientes que recibieron el placebo (consulte la Tabla 29). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido del adalimumab en la tasa de fracaso del tratamiento frente al placebo (consulte la Figura 2).

Tabla 29. Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento en los Estudios I y II de UV

Análisis Tratamiento	**N**	**Fracaso N (%)**	**Tiempo Mediano hasta el Fracaso (meses)**	**HR[a]**	**IC del 95% para el HR[a]**	**Valor p[b]**
Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento Durante o Después de la Semana 6 en el Estudio I de UV						
Análisis primario (IDT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento Durante o Después de la Semana 2 en el Estudio II de UV						
Análisis primario (IDT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

Nota: El fracaso del tratamiento durante o después de la Semana 6 (Estudio I de UV), o durante o después de la Semana 2 (Estudio II de UV), se contabilizó como evento. Los pacientes retirados debido a motivos diferentes al fracaso del tratamiento se censuraron en el momento del abandono.

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; HR=cociente de riesgos instantáneos; IDT=con intención de tratar; NE=no estimable; UV=uveítis.

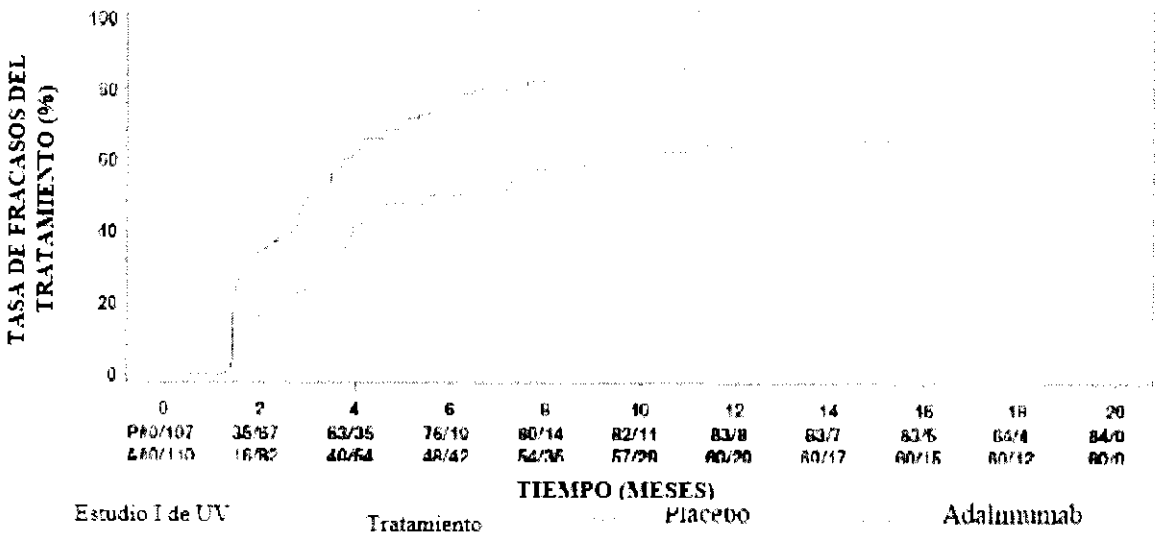
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

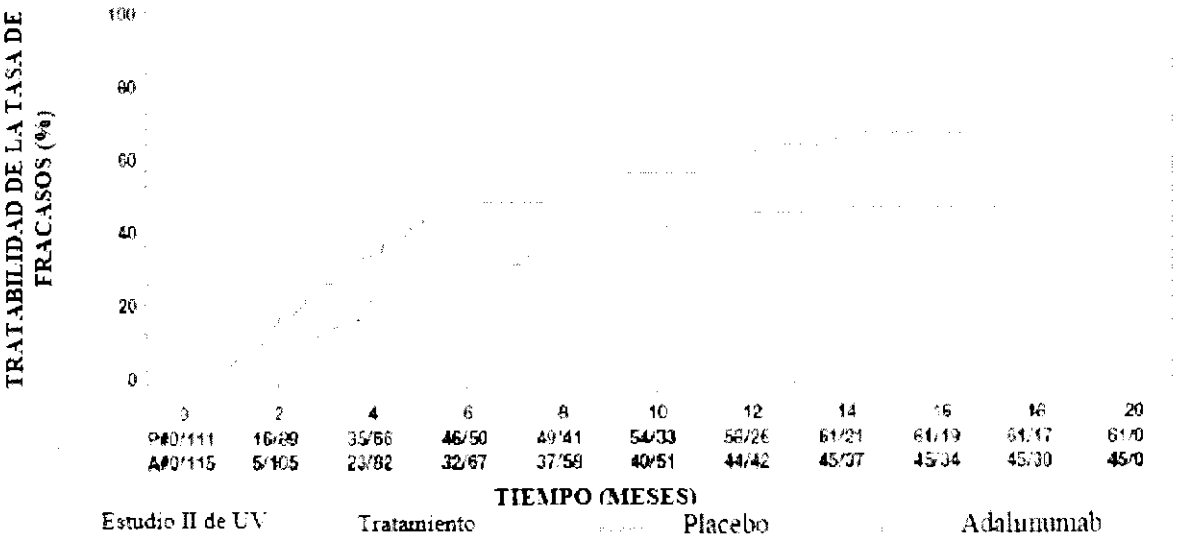
[a] HR del adalimumab frente al placebo a partir de la regresión proporcional de riesgos instantáneos con el tratamiento como un factor.

[b] Valor p de 2 colas a partir de la prueba de rango logarítmico.

[c] Menos de la mitad de los sujetos en riesgo presentaron un evento.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier que Resumen el Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento durante o después de la Semana 6 (Estudio I de UV) o de la Semana 2 (Estudio II de UV)





Nota: P#=Placebo (Cantidad de Eventos/Cantidad en Riesgo); A#=Adalimumab (Cantidad de Eventos/Cantidad en Riesgo).

En el Estudio I de UV, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del adalimumab frente al placebo en cada componente de fracaso del tratamiento. En el Estudio II de UV, se observaron diferencias estadísticamente significativas solamente para la agudeza visual, pero los otros componentes se encontraban numéricamente a favor del adalimumab.

De los 417 sujetos incluidos en la extensión a largo plazo no controlada de los Estudios I y II de UV, 46 sujetos se consideraron no elegibles (p. ej., desarrollaron complicaciones secundarias a la retinopatía diabética, debido a una cirugía de cataratas o vitrectomía) y se excluyeron de los análisis primarios de eficacia. De los 371 pacientes restantes, 276 pacientes evaluables alcanzaron las 78 semanas del tratamiento abierto con el adalimumab. Con base en el método según los datos observados, 2[illegible]) pacientes se encontraban con inactividad (sin lesiones inflamatorias activas, grado de células e[illegible]A ≤0,5+, grado de VH ≤0,5+) con una dosis concomitante de esteroides ≤7,5 mg diarios y 184 (66,7%) se encontraban con inactividad libre de esteroides. La BCVA mejoró o se mantuvo (<5 letras de deterioro) en un 88,4% de los ojos en la Semana 78. Entre los pacientes que interrumpieron su participación en el estudio antes de la Semana 78, un 11% interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos y un 5% debido a una respuesta insuficiente al tratamiento con el adalimumab.

Calidad de Vida

Los resultados comunicados por los pacientes sobre el funcionamiento relacionado con la visión se midieron en ambos estudios clínicos, mediante el Cuestionario de la Función de la Visión de 25 identificadores del Instituto Nacional del Ojo (NEI VFQ-25, por sus siglas en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

inglés). El adalimumab fue favorecido numéricamente en la mayoría de los subpuntajes, con diferencias medias estadísticamente significativas para visión general, dolor ocular, visión cercana, salud mental y puntaje total en el Estudio I de UV, y para visión general y salud mental en el Estudio II de UV. Los efectos relacionados con la visión no se encontraban numéricamente a favor del adalimumab para la visión cromática en el Estudio I de UV ni para la visión cromática, visión periférica y visión cercana en el Estudio II de UV.

Uveítis Pediátrica

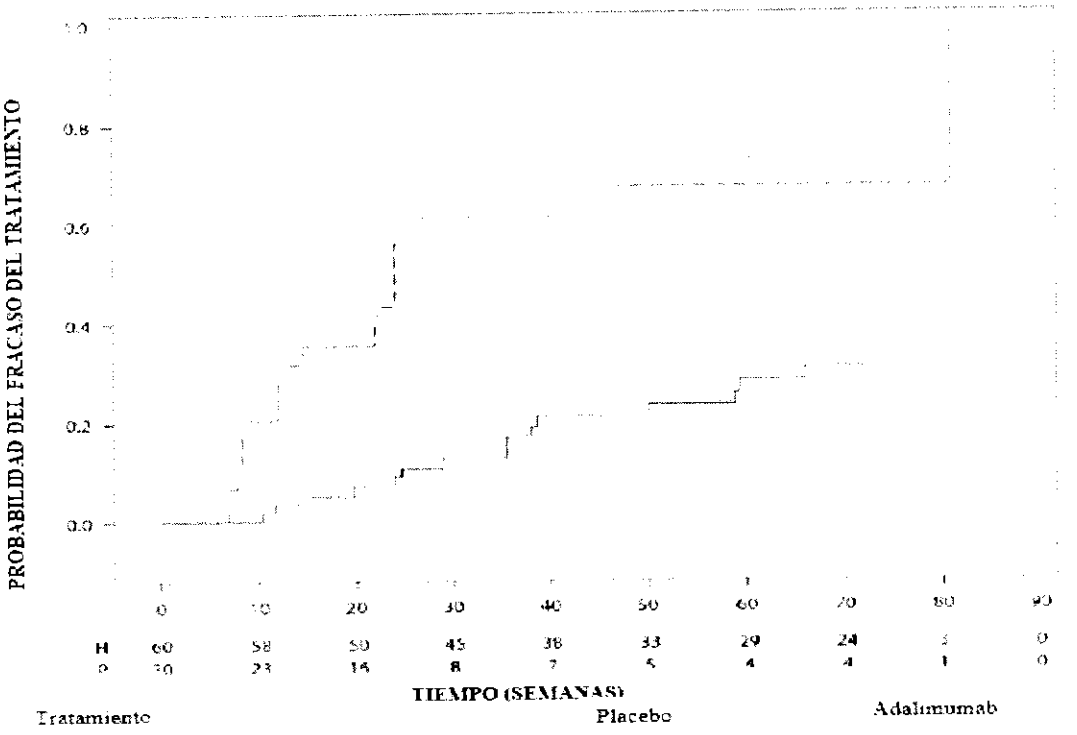
Se evaluó la seguridad y eficacia del adalimumab en un estudio controlado, con doble enmascaramiento y con aleatorización de 90 pacientes pediátricos desde 2 a < 18 años con uveítis anterior no infecciosa asociada con la AIJ activa resistente al tratamiento hasta al menos 12 semanas después del tratamiento con el metotrexato. Los pacientes recibieron el placebo o 20 mg de adalimumab (si pesaban <30 kg) o 40 mg de adalimumab (si pesaban ≥30 kg) cada dos semanas en combinación con su dosis inicial de metotrexato.

El criterio primario de valoración fue el "tiempo hasta el fracaso del tratamiento". Los criterios para determinar el fracaso del tratamiento fueron el empeoramiento o la no mejoría sostenida de la inflamación ocular, mejoría parcial con desarrollo de comorbilidades oculares sostenidas, o el empeoramiento de las comorbilidades oculares, el consumo no permitido de medicamentos concomitantes y la suspensión del tratamiento por un período prolongado de tiempo.

Respuesta Clínica

El adalimumab retrasó significativamente el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, en comparación con el placebo (consulte la Figura 3, valor p < 0,0001 a partir de la prueba de rango logarítmico). El tiempo mediano hasta el fracaso del tratamiento fue de 24,1 semanas para los sujetos tratados con el placebo, mientras que el tiempo mediano hasta el fracaso del tratamiento no fue estimable para los sujetos tratados con el adalimumab debido a que menos de la mitad de estos sujetos presentó fracaso del tratamiento. El adalimumab disminuyó significativamente el riesgo del fracaso del tratamiento en un 75% con respecto al placebo, según se demuestra con el cociente de riesgos instantáneos (HR=0,25 [IC del 95%: 0,12 a 0,49]).

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier que Resumen el Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento en el Estudio de Uveítis Pediátrica



Nota: P=Placebo (Cantidad en Riesgo); H=Adalimumab (Cantidad en Riesgo).

Inmunogenicidad

Se [illegible] ollar anticuerpos anti-adalimumab durante el tratamie[illegible] La for [illegible] cuerpos anti-adalimumab se asocia con el aumento en la [illegible] n la reducción de la eficacia del adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de los anticuerpos anti-adalimumab y la ocurrencia de eventos adversos.

Estudio Clínico sobre Amsparity– Artritis Reumatoide

El programa del desarrollo clínico de biosimilares para Amsparity incluyó un ensayo controlado por principio activo, doble ciego y aleatorizado en sujetos con AR moderada a severamente activa y una respuesta inadecuada al MTX de fondo.

El Estudio B5381002 era un estudio de seguridad y eficacia comparativo, con alcatorización, doble ciego y multinacional de 597 sujetos diseñado para demostrar la ausencia de diferencias de importancia clínica en la eficacia, seguridad e inmunogenicidad entre Amsparity y Humira de la UE (el producto de referencia de la Unión Europea), y para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de Amsparity después de la transición del tratamiento con Humira de la UE al tratamiento con Amsparity. El régimen de dosis fue de 40 mg inyectados por vía subcutánea cada dos semanas. El criterio primario de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta

ACR20 en la Semana 12. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la evolución temporal de la respuesta ACR20 hasta la Semana 26, la respuesta ACR50/70, el DAS28-PCR, la respuesta según la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) y las evaluaciones de remisión según el ACR y la EULAR. En la Semana 26, un 50% del grupo con Humira de la UE se realeatorizó de manera ciega al grupo con Amsparity. En la Semana 52, todos los pacientes recibieron Amsparity de etiqueta abierta durante 24 semanas adicionales[9,10].

Para el criterio primario de valoración de la respuesta ACR20 en la Semana 12, las tasas de respuesta observadas fueron de un 68,7% para Amsparity y de un 72,7% para Humira de la UE. El análisis primario para la respuesta ACR20 en la Semana 12 se realizó con una imputación de sujetos sin respuesta (NRI, por sus siglas en inglés) para quienes interrumpieron el tratamiento antes de la Semana 12, o quienes se ausentaron en la evaluación de la Semana 12; las tasas de respuesta ACR20 en la Semana 12 (IDT; NRI) fueron de un 68,4% y un 71,1%. En las poblaciones por protocolo (PP) y con IDT, los IC del 95% y del 90% de dos colas de la diferencia del tratamiento en las tasas de respuesta ACR20 en la Semana 12 entre los 2 grupos se encontraban totalmente dentro de un margen de equivalencia simétrica de (-14,0% a 14,0%) y un margen de equivalencia asimétrica de (-12,0% a 15,0%), lo que demuestra la equivalencia terapéutica (similitud) entre los tratamientos con Amsparity y con HUMIRA de la UE[11].

Se observaron respuestas similares entre los tratamientos con Amsparity y Humira de la UE en cada visita del estudio hasta la Semana 26, según lo determinado por las respuestas ACR20, ACR50, ACR70, los parámetros individuales según el ACR (incluido el HAQ-DI), el DAS28-PCR, la respuesta según la EULAR, la remisión del DAS y la remisión según el ACR y la EULAR. No se descubrieron diferencias de importancia clínica en la seguridad o inmunogenicidad entre Amsparity y Humira de la UE[7,12,13].

De acuerdo con los hallazgos del primer período del tratamiento, la dosificación hasta la Semana 52 continuó mostrando la ausencia de diferencias de importancia clínica en la eficacia, la PD, la inmunogenicidad y la seguridad entre los sujetos que recibieron Amsparity o Humira de la UE, y los sujetos que se cambiaron desde el tratamiento con Humira de la UE al tratamiento con Amsparity[7,13,14].

~~Con base en la eficacia clínica comparativa y los resultados de seguridad obtenidos en el Estudio B5381002, realizado en sujetos con AR, se concluye que se demuestra una biosimilitud entre Amsparity y Humira de la UE. La totalidad de la evidencia respalda la biosimilitud entre Amsparity y Humira de la UE[15].~~

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La absorción y distribución del adalimumab fue lenta luego de la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, logrando los máximos de concentración sérica alrededor de

5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio del adalimumab fue de un 64%, y se estimó mediante tres estudios luego de una dosis subcutánea única de 40 mg. Después de las dosis intravenosas únicas que oscilaron entre 0,25 mg/kg y 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Después de la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), las depuraciones oscilaron entre 11 mL/hora y 15 mL/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) osciló entre 5 litros y 6 litros y la media de la vida media en fase terminal fue de aproximadamente dos semanas[5] y osciló entre 10 días y 20 días en todos los estudios[4]. Las concentraciones del adalimumab en el líquido sinovial de varios pacientes con artritis reumatoide oscilaron entre un 31% y un 96% de aquellas en el suero.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con AR, las concentraciones medias mínimas en estado de equilibrio fueron de aproximadamente 5 µg/mL (sin metotrexato concomitante) y de 8 µg/mL a 9 µg/mL (con metotrexato concomitante), respectivamente[5]. El MTX redujo la depuración aparente del adalimumab en un 29% y un 44% después de dosificaciones únicas y múltiples, respectivamente, en pacientes con AR[4]. Los niveles séricos mínimos del adalimumab en estado de equilibrio aumentaron de manera casi proporcional con la dosis después de las dosificaciones subcutáneas de 20 mg, 40 mg y 80 mg cada dos semanas y cada semana[5]. En estudios a largo plazo con dosificaciones durante más de dos años, no hubo evidencia de cambios en la depuración con el transcurso del tiempo[4].

Las concentraciones medias mínimas en estado de equilibrio fueron un poco mayores en los pacientes con artritis psoriásica tratados con 40 mg de adalimumab cada dos semanas (de 8,5 µg/mL a 12 µg/mL y de 6 µg/mL a 10 µg/mL, con y sin MTX, respectivamente), en comparación con las concentraciones en pacientes con AR tratados con las mismas dosis[4].

La farmacocinética del adalimumab en pacientes con EA fue similar a la de los pacientes con AR[4].

En el Estudio I de AIJ para pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años, las concentraciones séricas medias mínimas del adalimumab en estado de equilibrio en pacientes con un peso <30 kg que recibieron 20 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia, o con MTX concomitante, fueron de 6,8 µg/mL y 10,9 µg/mL, respectivamente. Las concentraciones séricas medias mínimas del adalimumab en estado de equilibrio en pacientes con un peso ≥30 kg que recibieron 40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia, o con MTX concomitante, fueron de 6,6 µg/mL y 8,1 µg/mL, respectivamente[4].

En pacientes con AIJ poliarticular de 2 años a <4 años o mayores de 4 años y con un peso <15 kg dosificados con adalimumab 24 mg/m^2, las concentraciones séricas medias mínimas del adalimumab en estado de equilibrio fueron de 6,0 ± 6,1 µg/mL (101% de CV) para el adalimumab sin metotrexato concomitante, y de 7,9 ± 5,6 µg/mL (71,2% de CV) con metotrexato concomitante.

Después de la administración de 24 mg/m^2 (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea cada dos semanas en pacientes con artritis asociada con entesitis de 6 a 17 años, las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

concentraciones séricas medias mínimas del adalimumab en estado de equilibrio (valores medidos en la Semana 24) fueron de 8,8 ± 6,6 µg/mL para el adalimumab sin metotrexato concomitante y de 11,8 ± 4,3 µg/mL con metotrexato concomitante.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la concentración media (±DE) mínima en estado de equilibrio en la Semana 68 fue de 8,0 ± 4,6 µg/mL.

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

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

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

La exposición al adalimumab en pacientes adolescentes con HS se predijo mediante un modelado farmacocinético poblacional y una simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada de otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis asociada con entesitis). El cronograma de dosificación recomendado para la HS en adolescentes es de 40 mg cada dos semanas. Dado que la exposición al adalimumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y con una respuesta inadecuada se pueden beneficiar si reciben la dosis recomendada para adultos de 40 mg cada semana.

En pacientes con la enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab en la Semana 2, logra concentraciones séricas mínimas del adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/mL durante el período de inducción. Una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2, logra concentraciones séricas mínimas del adalimumab de aproximadamente 12 µg/mL durante el período de inducción. Se observaron niveles mínimos medios en estado de equilibrio de aproximadamente 7 µg/mL en pacientes con la enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab cada dos semanas.

En pacientes pediátricos con EC moderada a severa, la dosis de inducción del adalimumab de etiqueta abierta fue de 160/80 mg o de 80/40 mg en las Semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo del valor de corte de peso corporal de 40 kg. En la Semana 4, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1, ya sea para los grupos de tratamiento de mantenimiento con la Dosis Estándar (40/20 mg EOW) o con la Dosis Baja (20/10 mg EOW),

con base en el peso corporal de cada uno. Las concentraciones séricas medias (±DE) mínimas del adalimumab logradas en la Semana 4 fueron de 15,7 ± 6,6 µg/mL para pacientes ≥40 kg (160/80 mg) y de 10,6 ± 6,1 µg/mL para pacientes <40 kg (80/40 mg).

Para los pacientes que permanecieron con su terapia aleatorizada, las concentraciones medias (±DE) mínimas del adalimumab en la Semana 52 fueron de 9,5 ± 5,6 µg/mL para el grupo con la Dosis Estándar y de 3,5 ± 2,2 µg/mL para el grupo con la Dosis Baja. Las concentraciones medias mínimas se mantuvieron en pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento con el adalimumab EOW durante 52 semanas. Para los pacientes con aumento escalonado de la dosis desde el régimen EOW hacia el semanal, las concentraciones séricas medias (±DE) del adalimumab en la Semana 52 fueron de 15,3 ± 11,4 µg/mL (40/20 mg, semanalmente) y de 6,7 ± 3,5 µg/mL (20/10 mg, semanalmente).

En pacientes con CU, la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2, logró niveles séricos mínimos del adalimumab de aproximadamente 12 µg/mL en la Semana 2 y la Semana 4. Se observó un nivel medio mínimo en estado de equilibrio de aproximadamente 8 µg/mL en la Semana 52 en pacientes con CU después de recibir una dosis de 40 mg de adalimumab cada dos semanas, y de aproximadamente 15 µg/mL en la Semana 52 en pacientes con CU que aumentaron a una dosis de 40 mg de adalimumab cada semana[4].

En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab cada dos semanas comenzando en la Semana 1, dio como resultado concentraciones medias en estado de equilibrio de aproximadamente 8 µg/mL a 10 µg/mL.

La exposición al adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo mediante un modelado farmacocinético poblacional y una simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada de otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis asociada con entesitis). No se dispone de datos clínicos de exposición sobre la administración de una dosis de carga en niños <6 años. Las exposiciones predichas indican que, en la ausencia del metotrexato, una dosis de carga puede generar un aumento inicial en la exposición sistémica.

La farmacocinética poblacional y el modelado y simulación farmacocinéticos/farmacodinámicos predijeron una exposición y eficacia comparables del adalimumab en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas, en comparación con 40 mg cada semana (incluidos los pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescente y pacientes pediátricos ≥40 kg con EC).

Relación exposición-respuesta en la población pediátrica

En la base de los datos de ensayo clínico en pacientes con AIJ (AIJp y AAE [artritis asociada con entesitis]), se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta PedACR50 (respuesta ACR50 pediátrica). La concentración plasmática aparente del adalimumab que produce la mitad de la probabilidad máxima de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

respuesta PedACR50 (concentración efectiva media; CE50) fue de 3 µg/mL (IC del 95%: 1 µg/mL a 6 µg/mL).

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración y la eficacia del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa severa crónica se establecieron para la respuesta PASI 75 y la respuesta de exenta o mínima en la PGA, respectivamente. La respuesta PASI 75 y la respuesta de exenta o mínima en la PGA aumentaban a medida que aumentaban las concentraciones del adalimumab, ambas con una CE50 observada similar de aproximadamente 4,5 µg/mL (IC del 95%: 0,4 a 47,6 y 1,9 a 10,5, respectivamente).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con AR revelaron que hubo una tendencia hacia la depuración aparente más alta del adalimumab en la presencia de los anticuerpos anti-adalimumab, y una depuración más baja con el aumento de la edad de los pacientes de 40 a >75 años.

También se predijeron pequeños aumentos en la depuración aparente en pacientes con AR que recibieron dosis más bajas que la dosis recomendada, y en pacientes con AR y con concentraciones altas de PCR o factor reumatoide. Es poco probable que estos aumentos presenten una importancia clínica[4].

No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo después de la corrección del peso corporal de los pacientes. Los voluntarios sanos y los pacientes con artritis reumatoide desarrollaron una farmacocinética del adalimumab similar[4].

Insuficiencia hepática o renal

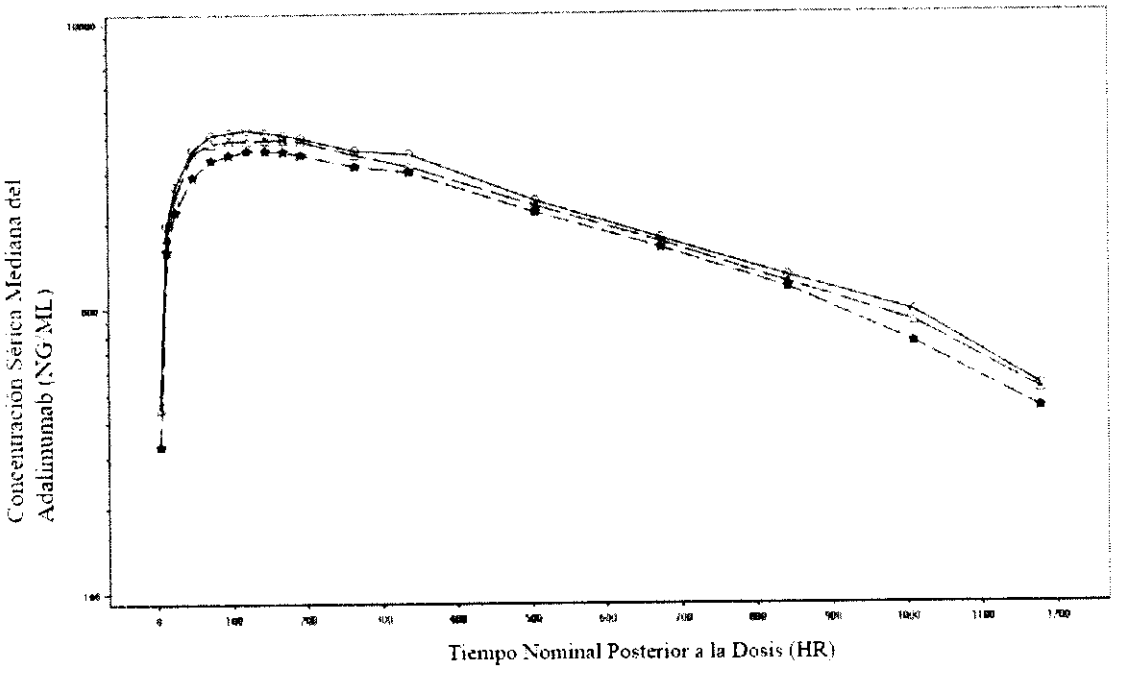
El adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores con deterioro renal o hepático.

Estudio sobre la Similitud Farmacocinética de Amsparity

La similitud farmacocinética (PK) de Amsparity y Humira se evaluó en el programa de desarrollo clínico. El Estudio B5381007 fue un estudio de similitud PK fundamental de dosis única, con aleatorización (1:1:1), doble ciego, de tres grupos y con grupos en paralelo que comparó la PK de Amsparity, Humira de la UE (producto de referencia de la Unión Europea) y Humira de los EE. UU. (producto de referencia) después de la administración subcutánea de 40 mg en sujetos adultos sanos[16].

Los 3 medicamentos del estudio presentaron perfiles PK medianos similares que se caracterizaban por un aumento en las concentraciones séricas del medicamento a la $C_{máx}$ aproximadamente a los 5 o 6 días, después de los cuales las concentraciones exhibieron una disminución estable hasta el Día 50[16].

Figura 4. Perfiles Medianos de Concentración Sérica en función del Tiempo de Amsparity, Humira de los EE. UU. y Humira de la UE Después de una Dosis Subcutánea Única de 40 mg en Sujetos Sanos[16]



Tratamiento:	Amsparity	Humira de los EE. UU.	Humira de la UE

Las estimaciones de la concentración máxima ($C_{máx}$), del área bajo la curva de 0 a 2 semanas ($ABC_{0\text{-}2sem}$), del área bajo la curva de concentración en función del tiempo (ABC_t) y del ABC extrapolada al infinito (ABC_{inf}) medias fueron similares entre los 3 tratamientos del estudio, en coherencia con los perfiles medianos de concentración en función del tiempo. La variabilidad entre sujetos de cada uno de los parámetros PK, aunque considerables, fueron similares entre los 3 medicamentos del estudio, con valores de CV de un 28% a un 29%, de un 26% a un 29%, de un 29% a un 33% y de un 33% a un 40% para la $C_{máx}$, el $ABC_{0\text{-}2sem}$, el ABC_t y el ABC_{inf}, respectivamente[16].

Tabla 30. Estimaciones Medias (±DE) de los Parámetros Farmacocinéticos de Amsparity, Humira de los EE. UU. y Humira de la UE (Estudio B5381007)[16]

Parámetros (Unidades)	Amsparity	Humira de los EE. UU.	Humira de la UE
Sujetos, n	N=106	N=101	N=104

$C_{máx}$ (µg/mL)	4,53 ± 1,27	4,04 ± 1,18	4,09 ± 1,17
$T_{máx}$ (h)*	120 (48; 362)	144 (48; 363)	132 (24; 336)
$ABC_{0\text{-}2sem}$ (µg•h/mL)	1254 ± 348,01	1101 ± 289,57	1130 ± 332,50
ABC_t (µg•h/mL)	2586 ± 858,85	2281 ± 705,92	2392 ± 697,93
ABC_{inf} (µg•h/mL)†	3113 ± 1254,0	2748 ± 1078,8	2886 ± 965,4
CL/F (mL/h)†	15,27 ± 6,91	16,80 ± 6,29	15,76 ± 6,45
V_z/F (mL)†	6422 ± 2131,0	7095 ± 2347,4	7244 ± 3295,9
$t_{½}$ (h)†	351,5 ± 188,78	346,2 ± 204,61	362,4 ± 200,83

Abreviaturas: UE=Unión Europea; n=cantidad total de sujetos en el grupo del tratamiento de la población indicada; r^2=coeficiente de determinación; DE=desviación estándar; EE. UU.=Estados Unidos.

* Se informan los valores medianos (rangos) para el $T_{máx}$.

† Las cantidades de sujetos en fase terminal con disposición bien definida (que contengan un mínimo de 3 puntos de datos de concentración en función del tiempo y con un valor $r^2 \geq 0,9$), lo que permite una estimación confiable de la pendiente de la fase terminal (λ) y, por lo tanto, las estimaciones del ABC_{inf}, la depuración aparente (CL/F), el volumen aparente de distribución (V_z/F) y la vida media ($t_{½}$) fueron de 103, 102 y 99 en los grupos con Amsparity, Humira de la UE y Humira de EE. UU., respectivamente.

En la Tabla 31 se resumen los cocientes de las medias geométricas ajustadas y los IC del 90% para las comparaciones primarias de los parámetros PK. Para las comparaciones de similitud PK de Amsparity con cada producto comparador (Humira de la UE y Humira de los EE. UU.), todos los IC del 90% para los cocientes de prueba-referencia de la $C_{máx}$, el $ABC_{0\text{-}2sem}$, el ABC_t y el ABC_{inf} se encontraban dentro de los criterios de aceptación previamente especificados de un 80,00% a un 125,00%[16].

Además, para la comparación de similitud PK de Humira de la UE y Humira de los EE. UU., todos los IC del 90% para los cocientes de prueba-referencia de la $C_{máx}$, el $ABC_{0\text{-}2sem}$, el ABC_t y el ABC_{inf} se encontraban dentro de los criterios de aceptación previamente especificados de un 80,00% a un 125,00%[16].

Tabla 31. Resumen de las Comparaciones Estadísticas de los Parámetros de Exposición PK ($C_{máx}$, $ABC_{0\text{-}2sem}$, ABC_t y ABC_{inf}) entre el Producto de Prueba y los Productos Comparadores (Estudio B5381007)[16]

Parámetro (unidades)	Medias Geométricas Ajustadas		Cocientes (Prueba/Comparador) de las Medias Ajustadas[a]	IC del 90% del Cociente[a]
	Prueba	Comparador		
Amsparity (Prueba) frente a Humira de la UE (Comparador)				
$C_{máx}$ (µg/mL)	4,34	3,90	111,36	103,97-119,27
ABC_{0-2sem} (µg•h/mL)	1199	1072	111,88	104,19-120,15
ABC_t (µg•h/mL)	2430	2275	106,80	98,76-115,49
ABC_{inf} (µg•h/mL)	2866	2718	105,44	96,43-115,29
Amsparity (Prueba) frente a Humira de los EE. UU. (Comparador)				
$C_{máx}$ (µg/mL)	4,34	3,89	111,64	104,18-119,64
ABC_{0-2sem} (µg•h/mL)	1199	1064	112,73	104,92-121,12
ABC_t (µg•h/mL)	2430	2172	111,87	103,39-121,05
ABC_{inf} (µg•h/mL)	2866	2556	112,12	102,47-122,68
Humira de la UE (prueba) frente a Humira de los EE. UU. (comparador)				
$C_{máx}$ (µg/mL)	3,90	3,89	100,25	93,52-107,47
ABC_{0-2sem} (µg•h/mL)	1072	1064	100,76	93,74-108,30
ABC_t (µg•h/mL)	2275	2172	104,75	96,77-113,38
ABC_{inf} (µg•h/mL)	2718	2556	106,34	97,17-116,37

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; UE=Unión Europea; EE. UU.=Estados Unidos.

[a] Los cocientes (y los IC del 90%) se expresan como porcentajes.

En conclusión, el Estudio B5381007 demostró una similitud PK de Amsparity con Humira de los EE. UU. y Humira de la UE. La similitud PK también se demostró entre Humira de la UE y Humira de los EE. UU., aunque se estableció una transición para el consumo del producto Humira de la UE en el Estudio B5381002 de comparabilidad clínica subsiguiente[16].

El Estudio B5381005 fue un estudio de comparabilidad PK de dosis única, de dos grupos, con grupos paralelos, con aleatorización (1:1) y de etiqueta abierta para evaluar la PK de Amsparity después de la administración subcutánea en la zona inferior del abdomen o la zona

superior del muslo anterior por medio de una jeringa o pluma prellenada en sujetos adultos sanos[17].

Los 2 grupos de tratamientos presentaron perfiles PK comparables que se caracterizaban por un aumento en las concentraciones séricas del medicamento a la $C_{máx}$ aproximadamente a los 6 o 7 días, después de los cuales las concentraciones exhibieron una disminución estable hasta la Semana 6[17].

Las estimaciones de la $C_{máx}$, el $ABC_{0\text{-}2sem}$, el ABC_t y el ABC_{inf} medias fueron similares entre los 2 grupos de estudio, en coherencia con los perfiles medios de concentración en función del tiempo (Tabla 32). La variabilidad entre sujetos de cada uno de los parámetros PK fueron similares entre los 2 grupos del estudio, con valores de CV de un 29% a un 30%, de un 28% a un 30%, de un 31% a un 35% y de un 32 a un 36% para la $C_{máx}$, el $ABC_{0\text{-}2sem}$, el ABC_t y el $ABC_{0\text{-}inf}$, respectivamente[17].

Tabla 32. Estimaciones de la Media (±DE) Aritmética de los Parámetros Farmacocinéticos de Amsparity [17]

Parámetros (unidades)	JPC	PPC
Sujetos, n	80	83
$C_{máx}$ (µg/mL)	4,34 ± 1,28	4,65 ± 1,34
$T_{máx}$ (h)[a]	166 (47,7; 674)	142 (45,4; 336)
$ABC_{0\text{-}2sem}$ (µg•h/mL)	1155 ± 342,28	1211 ± 333,32
$ABC_{última}$ (µg•h/mL)	2227 ± 696,19	2241 ± 792,06
ABC_{inf} (µg•h/mL)[b]	2291 ± 823,86	2336 ± 757,19
CL/F (mL/h)[b]	19,73 ± 6,99	19,42 ± 7,78
V_z/F (mL)[b]	5472 ± 2043,4	5282 ± 2010,2
$t_{½}$ (h)[b]	210,1 ± 84,55	209,2 ± 96,73

Abreviaturas: h=hora(s); CL/F=depuración aparente; n=cantidad de sujetos; PPC=pluma prellenada; JPC=jeringa prellenada; r^2=descriptor estadístico de la prueba de bondad de ajuste de la regresión; DE=desviación estándar; V_z/F=volumen de distribución aparente.

a. Se informaron los valores medianos (rangos) para el $T_{máx}$.

b. Las cantidades de sujetos en fase terminal bien definida (que contengan un mínimo de 3 puntos de datos de concentración en función del tiempo y con un valor $r^2 \geq 0,9$), lo que permite una estimación confiable del $ABC_{0\text{-}inf}$, la CL/F, el V_z/F y la $t_{½}$, fueron de 48 y 58 en los grupos de tratamiento con JPC y PPC, respectivamente.

En la Tabla 33 se resumen los cocientes de las medias geométricas ajustadas y los intervalos de confianza (IC) del 90% para las comparaciones de los criterios primarios ($C_{máx}$ y ABC_{0-2sem}) y secundarios (ABC_t y ABC_{0-inf}) de valoración. Para las comparaciones PK entre los 2 grupos de estudio con dispositivo, los IC del 90% para los cocientes de prueba-referencia de todos los criterios primarios y secundarios de valoración PK se encontraban dentro del período de aceptación previamente especificado de un 80,00% a un 125,00%[17].

Tabla 33. Resumen de las Comparaciones Estadísticas de los Parámetros de Exposición PK ($C_{máx}$, ABC_{0-2sem}, ABC_t y ABC_{0-inf}) para Amsparity según los Grupos de Tratamiento con Plumas o Jeringas Prellenadas (B5381005)[17]

Parámetro (unidades)	Medias Geométricas Ajustadas		Cocientes (Prueba/Comparador) de las Medias Ajustadas[a]	IC del 90% del Cociente[a]
	Prueba (PPC)	Comparador (JPC)		
$C_{máx}$ (µg/mL)	4,45	4,13	107,74	99,16-117,06
ABC_{0-2sem} (µg•h/mL)	1150	1097	104,89	95,76-114,89
$ABC_{última}$ (µg•h/mL)	2042	2101	97,23	86,75-108,98
ABC_{inf} (µg•h/mL)	2203	2154	102,27	91,12-114,78

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; PPC=pluma prellenada; JPC=jeringa prellenada

[a] Los cocientes (y los IC del 90%) se expresaron como porcentajes.

En conclusión, los IC del 90% de los cocientes de prueba-referencia para los parámetros PK primarios ($C_{máx}$ y ABC_{0-2sem}) se encontraban dentro del período de aceptación previamente especificado de un 80,00% a un 125,00%, por consiguiente, se demostró la comparabilidad PK de Amsparity después de la administración subcutánea mediante una jeringa prellenada o una pluma prellenada[17].

En el Período de Tratamiento 1 del Estudio B5381002, las concentraciones séricas del medicamento medias y medianas fueron numéricamente mayores para el grupo con Amsparity

en comparación con el grupo con Humira de la UE; sin embargo, se observó una superposición considerable y una variabilidad alta en ambos grupos del tratamiento.[18]

Las concentraciones en suero de Amsparity y de Humira de la UE fueron bajas en los sujetos positivos para el anticuerpo antimedicamento (ADA, por sus siglas en inglés), en comparación con los sujetos negativos para ADA, y el efecto de los ADA sobre las concentraciones séricas de sujetos positivos para ADA fue similar entre los grupos de tratamiento[18].

En el Período de Tratamiento 2, las concentraciones séricas del medicamento medias y medianas fueron numéricamente un poco más altas para los grupos con Amsparity / Amsparity y Humira de la UE/ Amsparity en comparación con el grupo con Humira de la UE/Humira de la UE; sin embargo, dada la superposición considerable en las concentraciones séricas del medicamento entre los 3 grupos del tratamiento y la alta variabilidad observada en los datos, estas diferencias numéricas no se consideran importantes a nivel clínico[19].

El efecto de los ADA sobre las concentraciones séricas de los sujetos positivos para ADA fue comparable entre los 3 grupos de tratamiento. Tal y como se esperaba, las concentraciones séricas mínimas del medicamento fueron más bajas en los sujetos positivos para ADA, en comparación con los sujetos negativos para ADA.[19]

También se examinó la PK de Amsparity en dos análisis PK poblacionales independientes, uno que utilizó datos combinados de adultos sanos densamente muestreados con dosis únicas del Estudio B5381001 preliminar y del Estudio B5381007 fundamental[20], y otro que utilizó datos escasamente muestreados después de varias dosis en sujetos con AR del Estudio B5381002[21].

Después de contabilizar el efecto de los factores significativos de las diferencias de peso corporal, albúmina sérica, concentraciones de proteína y valores de ADA en los lotes de medicamento clínicos, los resultados de los análisis PK en la población de sujetos sanos indicaron que las estimaciones de CL/F para Amsparity ® fueron aproximadamente un 8% y un 12% más bajas (es decir, exposiciones sistémicas mayores) en comparación con las estimaciones de CL/F para Humira de la UE y Humira de los EE. UU., respectivamente. De igual forma, las estimaciones de CL/F para el PF-06410293 en los análisis PK de la población con AR fue más baja en comparación con las estimaciones para Humira de la UE, incluso después de tomar en cuenta la presencia de ADA, peso corporal y concentración de proteínas en los lotes de medicamento clínicos[22].

En conclusión, aunque se observó que las exposiciones sistémicas de Amsparity eran levemente mayores en comparación con Humira de la UE o Humira de los EE. UU., estas diferencias no se consideran como importantes a nivel clínico. Por consiguiente, la totalidad de los datos PK proporciona evidencia clínica de una similitud PK entre Amsparity ® y Humira[23].

5.3.Datos de seguridad preclínica

Los datos no clínicos revelaron que no existe un riesgo especial para los seres humanos con base en estudios de toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetida y genotoxicidad.

Solamente se ha realizado un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal/desarrollo perinatal con adalimumab en monos cynomolgus con dosis de 0 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg (9 a 17 monos/grupo) y este no ha revelado evidencia de daños en los fetos provocado por el adalimumab.[5] Las dosis altas produjeron exposiciones 373 veces las logradas con la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) sin el metotrexato (en el marco del ABC con dosis intravenosas [I.V.] maternales de hasta 100 mg/kg/semana)[4].

No se realizó ningún estudio sobre carcinogenicidad ni una evaluación estándar de la fertilidad y la toxicidad posnatal con el adalimumab, debido a la falta de modelos adecuados para un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF de roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Listado de excipientes

Listado de excipientes conocidos según lo aprobado en el registro sanitario.

~~L-Histidina, HCl de L-Histidina monohidrato, Edetato Disódico Dihidrato, Sacarosa, L-Metionina, Polisorbato 80 y Agua para inyección.~~

6.2. Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3. Período de eficacia

X meses para todas las presentaciones. **Según lo aprobado en el registro sanitario**

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Jeringa prellenada

Almacene en un refrigerador (a una temperatura de 2°C a 8 °C). No congelar. Conserve la jeringa prellenada dentro de su empaque de cartón exterior para protegerla de la luz[24].

Una jeringa prellenada única de Amsparity se puede almacenar a temperaturas de hasta un máximo de 30 °C durante un período de hasta 30 días. La jeringa se debe proteger de la luz y se debe desechar si no se utiliza en el plazo de 30 días[24].

Vial

Almacene en un refrigerador (a una temperatura de 2 °C a 8 °C). No congele. Conserve el vial dentro de su empaque de cartón exterior para protegerlo de la luz[24].

Una vial único de Amsparity se puede almacenar a temperaturas de hasta un máximo de 30 °C durante un período de hasta 30 días. El vial se debe proteger de la luz y se debe desechar si no se utilizan en el plazo de 30 días[24].

6.5.Naturaleza y contenido del envase

Según lo aprobado en el registro sanitario

X Jeringa prellanada ~~de vidrio tipo I de 1 mL, cubierta de aguja de elastómero termoplástico con una cobertura rígida de polipropileno y un émbolo elastomérico recubierto con fluoropolímero.~~

X Vial ~~de vidrio tipo I de 2 mL con tapones de clorobutilo y sellos levadizos (flip-off®).~~

X Plumas prellenadas

Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación

Amsparity no contiene preservantes; por lo tanto, se deben desechar las porciones que no se administren.

Cualquier producto residual o medicamento que no se administre, se debe eliminar de acuerdo con las normas locales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Teléfono: 222412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

Instrucciones de Uso

Amsparity solución inyectable 40 mg/0,8 mL en vial de uso único

(Adalimumab)

Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Amsparity

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectar Amsparity. Lea con atención y siga las instrucciones paso por paso.

No intente inyectar Amsparity hasta que haya leído y entendido las Instrucciones de uso. Si el médico, enfermero o farmacéutico determina que puede administrar las inyecciones de Amsparity en su domicilio, deberá recibir formación sobre la correcta preparación e inyección de Amsparity.

Asimismo, es importante que consulte con el médico, enfermero o farmacéutico para asegurarse de que entiende las instrucciones de administración de Amsparity. Para ayudarle a recordar cuándo inyectar Amsparity, puede anotarlo en su calendario con antelación. Consulte con el médico, enfermero o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar Amsparity.

Después de un periodo adecuado de entrenamiento, puede autoinyectarse u otra persona le puede administrar la inyección, por ejemplo, un familiar o un amigo.

Los fallos en el seguimiento de los pasos tal y como se describen pueden causar contaminación, lo cual puede provocar una infección al paciente.

No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

1) Preparación

- Asegúrese de conocer la cantidad apropiada (volumen) necesaria para la dosis del paciente. Si no conoce esta cantidad, **PARE AQUÍ** y consulte con el médico, enfermero o farmacéutico para recibir más información.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Necesitará un contenedor especial para los residuos, como un contenedor de objetos punzantes tal y como le explicó el médico, enfermero o farmacéutico. Sitúe el contenedor cerca de usted durante la preparación.

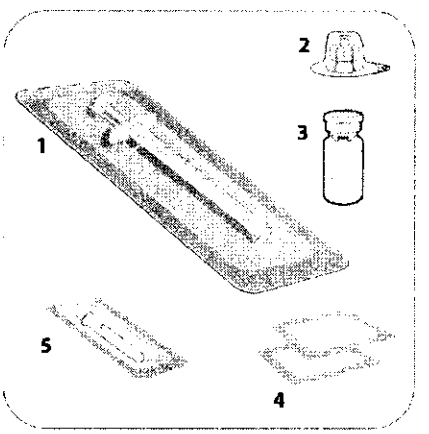
- Lávese las manos meticulosamente.

- Retire del envase una caja que contiene una jeringa, un adaptador para el vial, un vial, dos toallitas impregnadas en alcohol y una aguja. Si hay una segunda caja en el envase para una futura inyección, colóquela de nuevo en el refrigerador inmediatamente.

- Fíjese en la fecha de caducidad de la caja que va a utilizar. **NO** utilice ninguno de los elementos después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

- Coloque sobre una superficie limpia los siguientes elementos, **SIN** sacarlos aún de su envase individual.

  - Una jeringa de 1 mL (1)
  - Un adaptador para el vial (2)
  - Un vial para uso pediátrico de Amsparity inyectable (3)
  - Dos toallitas impregnadas en alcohol (4)
  - Una aguja (5)

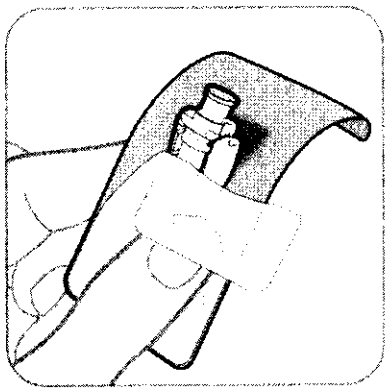


Amsparity es un líquido transparente de incoloro a marrón muy claro y libre de grumos o partículas. **NO** lo use si el líquido presenta grumos o partículas.

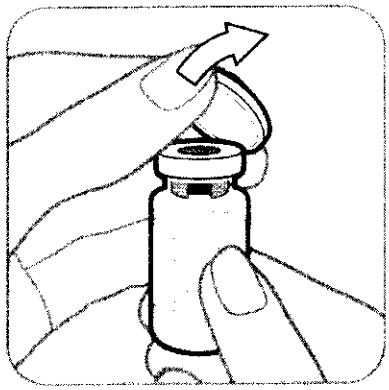
2) **Preparación de la dosis de Amsparity inyectable**

Manejo general: **NO** se deshaga de ninguno de los artículos usados hasta que la inyección se complete.

- Prepare la aguja despegando parcialmente el envase por el extremo más cercano al conector amarillo para la jeringa. Despegue el envase lo justo para exponer el conector amarillo para la jeringa. Deposite el envase con la cara transparente del mismo boca arriba.



- Retire la cubierta de plástico blanca del vial para ver la parte superior del tapón del vial.

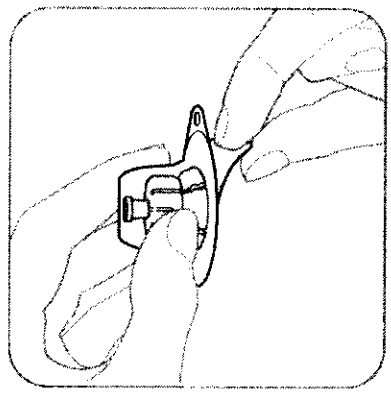


- Utilice una de las toallitas para limpiar el tapón del vial. **NO** toque el tapón del vial después de haberlo limpiado con la toallita.

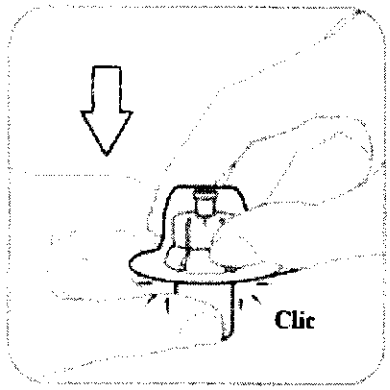
- Despegue la cubierta del envase del adaptador del vial pero sin sacarlo.

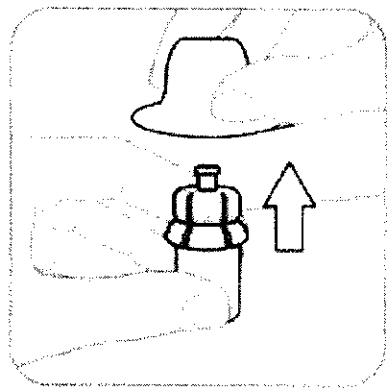
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL



- Mantenga el vial con el tapón hacia arriba.
- Manteniendo el adaptador para el vial en el envase transparente, insértelo al tapón del vial empujando hasta encajarlo en su lugar.
- Cuando esté seguro de que el adaptador está fijado al vial, retire el envase del adaptador del vial.
- Deposite cuidadosamente el vial con el adaptador incorporado en su superficie de trabajo limpia. Tenga cuidado de que no se caiga. **NO** toque el adaptador del vial.





- Prepare la jeringa despegando parcialmente el envase por el extremo más cercano al émbolo blanco.

- Despegue el envase lo justo para exponer el émbolo blanco. sin sacar la jeringa del envase.

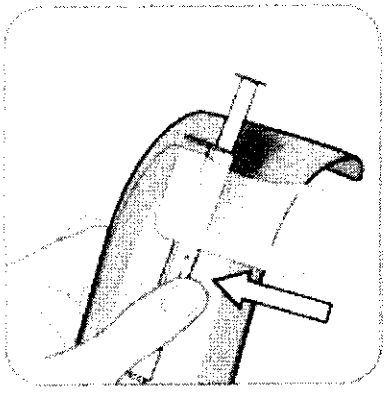
- Mantenga la jeringa en el envase y tire **LENTAMENTE** del émbolo blanco hasta pasar en 0,1 mL la dosis prescrita (por ejemplo, si la dosis prescrita es de 0,5 mL, tire del émbolo blanco hasta 0,6 mL). **NUNCA** tire del émbolo más allá de la posición de 0,9 mL, independientemente de la dosis prescrita.

- El volumen correspondiente a la dosis prescrita se determinará posteriormente.

- **NO** tire del émbolo blanco hasta sacarlo completamente de la jeringa.

NOTA:

Si el émbolo blanco se sacara completamente fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte con el proveedor de Amsparity del paciente para un reemplazo. **NO** intente reinsertar el émbolo blanco.

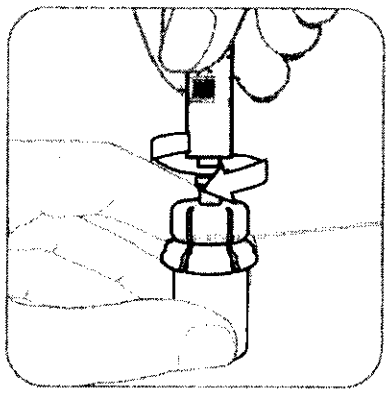


Dosis = 0,1 ml

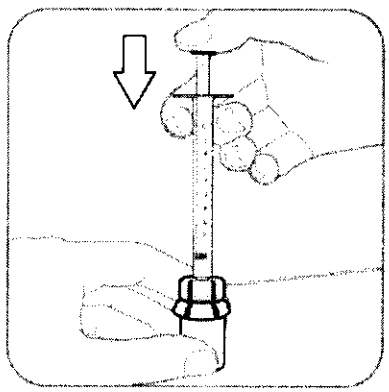
- **NO** utilice el émbolo blanco para retirar la jeringa de su envase. Sujete la jeringa por el área graduada y tire de ella para sacarla de su envase. **NO** de la vuelta a la jeringa en ningún momento.

- Mientras sujeta el adaptador del vial firmemente, inserte la punta de la jeringa en el adaptador del vial y enrósquelo girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede firme. **NO** enrosque de más.

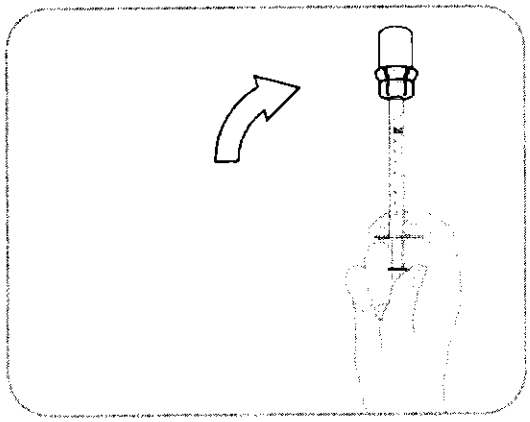
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



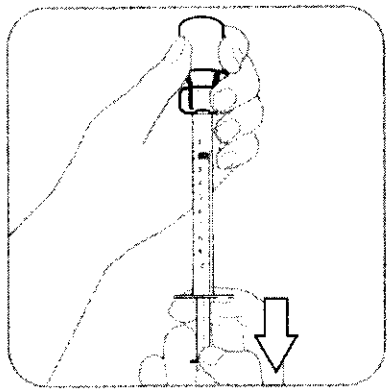
- Mientras sujeta el vial, empuje el émbolo blanco hacia abajo hasta el final. Este paso es importante para conseguir la dosis adecuada.



- Mantenga el émbolo blanco y gire el vial y la jeringa boca abajo.

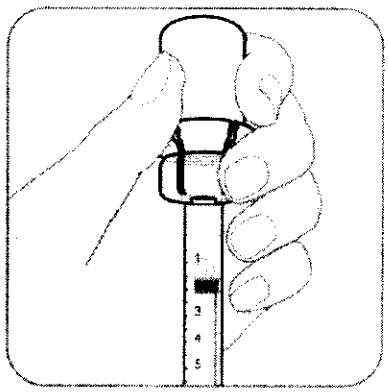


- Tire del émbolo blanco **LENTAMENTE** hasta pasar en 0,1 mL la dosis prescrita. Esto es muy importante para conseguir la dosis apropiada. La dosis prescrita se introducirá en el paso 4, Preparación de la dosis. Si, por ejemplo, la dosis prescrita es de 0,5 mL, tire del émbolo blanco hasta la marca de 0,6 mL. Verá como la medicación pasa del vial a la jeringa.



- Empuje el émbolo blanco hacia abajo hasta el final para empujar la medicación de nuevo al vial. Empuje **LENTAMENTE** el émbolo blanco otra vez hasta pasar en 0,1 mL la dosis prescrita, esto es importante para conseguir la dosis apropiada y para prevenir burbujas de aire o espacios de aire en la medicación. La dosis prescrita se introducirá en el paso 4, Preparación de la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

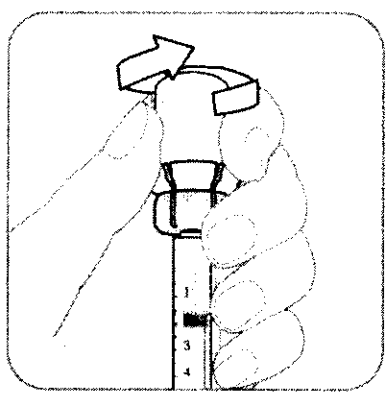


- Este proceso se puede repetir hasta 3 veces si continúa viendo burbujas de aire o espacios de aire en la medicación de la jeringa. **NO** agite la jeringa.

NOTA:

Si el émbolo blanco se sacara completamente fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte con su proveedor de Amsparity para que se la reemplace. **NO** intente reinsertar el émbolo blanco.

- Mientras sujeta por el área graduada la jeringa boca arriba, con la otra mano retire el adaptador del vial con el vial desenroscando el adaptador del vial. Asegúrese de retirar el adaptador del vial con el vial de la jeringa. **NO** toque la punta de la jeringa.



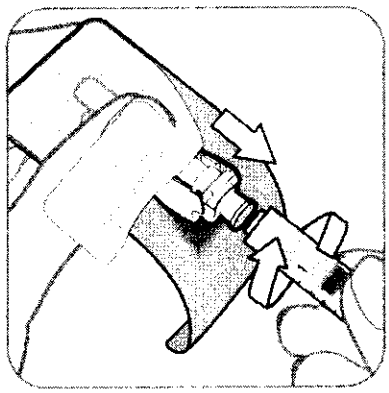
- Si puede ver una gran burbuja de aire o un espacio de aire cerca de la punta de la jeringa, empuje el émbolo blanco **LENTAMENTE** hasta que el líquido empiece a entrar en la punta de la jeringa. **NO** empuje el émbolo blanco más allá de la posición de la dosis.

- Por ejemplo, si la dosis prescrita es 0,5 mL, **NO** empuje el émbolo blanco más allá de la posición de 0,5 mL.

- Compruebe que el líquido que permanece en la jeringa es, como mínimo, el volumen de la dosis prescrita. Si el volumen sobrante es menos que la dosis prescrita, **NO** utilice la jeringa y consulte con el médico, enfermero o farmacéutico.

- Con su mano libre, coja el envase de la aguja con el conector amarillo para la jeringa boca abajo.

- Manteniendo la jeringa hacia arriba, inserte la punta de la misma en el conector amarillo y gire la jeringa como indica la flecha en el dibujo hasta que quede firme. La aguja está ahora unida a la jeringa.



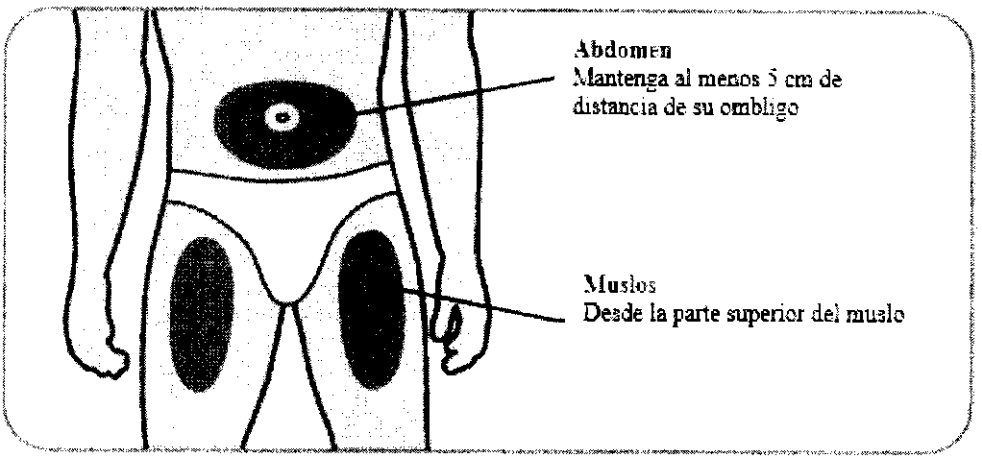
- Retire el envase de la aguja, pero **NO** la cubierta transparente de la misma.

- Coloque la jeringa en su superficie limpia de trabajo. Continúe con la preparación de la zona de inyección y de la dosis inmediatamente.

3) Elección y preparación de la zona de inyección

- Elija una zona en su muslo o en su abdomen. **NO** utilice la misma zona que usó en la última inyección.

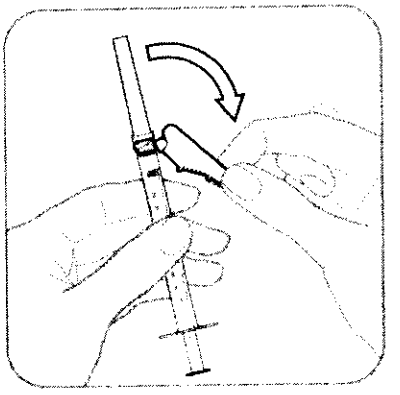
- La nueva zona inyección debe estar al menos a 3 cm de la zona de la última inyección.



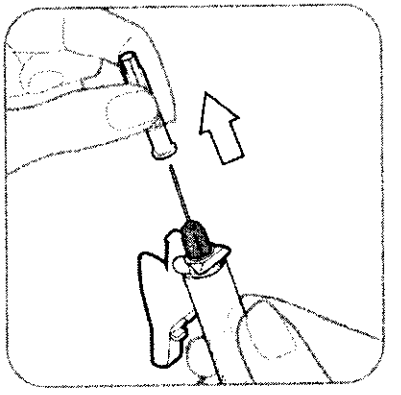
- **NO** inyecte en una zona donde la piel esté enrojecida, magullada o endurecida. Esto podría significar que existe una infección, y en ese caso debe hablar con el médico.
    - Si el paciente tiene psoriasis, no inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- Para reducir la posibilidad de infección, limpie la zona de inyección con la otra toallita impregnada en alcohol. **NO** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.

4) Preparación de la dosis

- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba.
- Utilice la otra mano para tirar del protector de la aguja rosa hacia la jeringa.



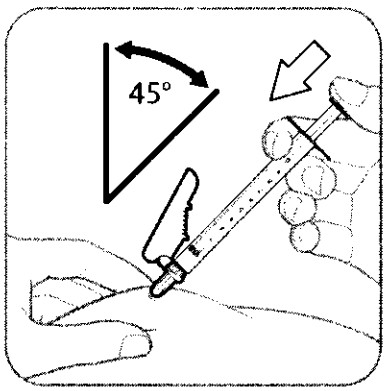
- Con su otra mano retire la cubierta transparente de la aguja tirando de ella hacia arriba.



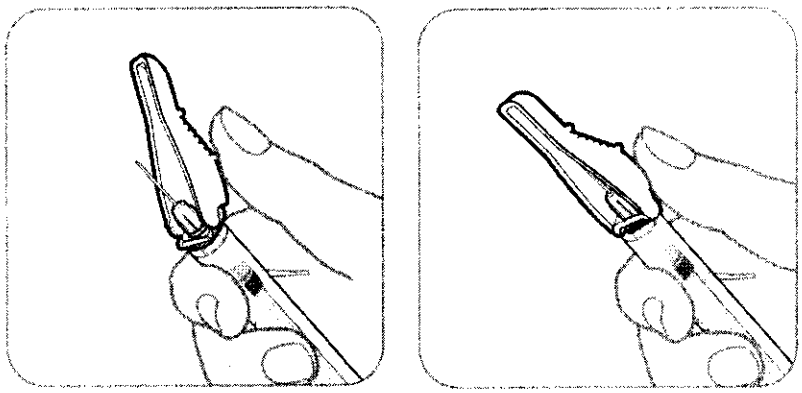
- La aguja está limpia.
- **NO** toque la aguja.
- **NUNCA** coloque boca abajo la jeringa después de haber retirado la cubierta transparente de la aguja.
- **NUNCA** intente poner otra vez la cubierta transparente de la aguja.
- Sujete la jeringa a nivel de sus ojos con la aguja apuntando hacia arriba para ver la cantidad de líquido claramente. Preste atención para que el líquido no chorree en sus ojos.
- Verifique de nuevo la cantidad de medicación prescrita.
- Empuje el émbolo blanco cuidadosamente en la jeringa hasta que esta contenga la cantidad prescrita de medicación. El exceso de líquido puede salir por la aguja mientras está empujando el émbolo. **NO** limpie la aguja o la jeringa.

5) Inyección de Amsparity

- Con la mano libre, pellizque suavemente la zona de piel limpia y sujétela con firmeza.
- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel.
- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
- Suelte la zona de piel que sujetaba en la mano.
- Usando una presión lenta y constante, empuje la varilla del émbolo para inyectar la medicación hasta que la jeringa esté vacía.
- Cuando la jeringa esté vacía, retire la aguja de la piel, teniendo cuidado de tirar de ella en el mismo ángulo que cuando se introdujo.
- Verifique que el medicamento se haya vaciado completamente de la jeringa prellenada.



- Empuje cuidadosamente el protector de la aguja rosa hacia arriba, sobre la aguja, y encájelo en su lugar. Coloque la jeringa con la aguja en su superficie de trabajo. **NO** coloque de nuevo la cubierta transparente de la aguja.



- Usando un poco de algodón, presione sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Puede que sangre un poco. **NO** frote el lugar de inyección. Use una tirita si lo desea.

6) Eliminación de los materiales

- Usted necesitará un contenedor especial para los residuos, como un contenedor de objetos punzantes tal y como le explicó el médico, enfermero o farmacéutico.
- Coloque la jeringa con la aguja, el vial y el adaptador del vial en un recipiente especial para objetos punzantes. **NO** tire estos artículos a la basura.
- La jeringa, la aguja, el vial y el adaptador no se deben reutilizar.
- Mantener este contenedor especial fuera de la vista y del alcance de los niños todo el tiempo.
- Tire a la basura de su casa el resto de los elementos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

Instrucciones de Uso

Amsparity solución inyectable 20 mg/0,4 mL en jeringa prellenada de dosis única para inyección subcutánea

Amsparity solución inyectable 40 mg/0,8 mL en jeringa prellenada de dosis única para inyección subcutánea

(Adalimumab)

Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.

Conserve la jeringa prellenada de Amsparity en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C.

Conserve la jeringa prellenada de Amsparity en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.

Si es necesario, por ejemplo cuando el paciente esté de viaje, pueden conservar la jeringa prellenada de Amsparity a temperatura ambiente hasta 30 °C durante un máximo de 30 días.

Mantenga Amsparity, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Amsparity inyectable se presenta en una jeringa prellenada desechable de un solo uso que contiene una dosis única de medicamento.

No intente inyectar Amsparity hasta que haya leído y entendido las Instrucciones de uso. Si el médico, enfermero o farmacéutico determina que usted o su cuidador puede administrar las inyecciones de Amsparity en su domicilio, deberá recibir formación sobre la correcta preparación e inyección de Amsparity.

Asimismo, es importante que consulte con el médico, enfermero o farmacéutico para asegurarse de que entiende las instrucciones de administración de Amsparity. Para ayudarle a recordar cuándo inyectar Amsparity, puede anotarlo en su calendario con antelación. Consulte con el médico, enfermero o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar Amsparity.

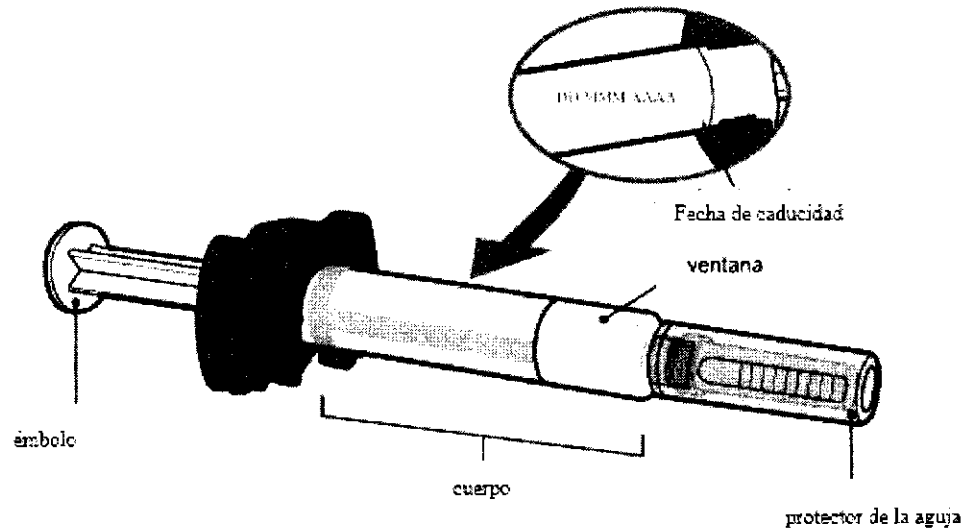
Después de haber recibido la formación adecuada, Amsparity inyectable puede ser administrado por el paciente o por otra persona como, por ejemplo, un familiar, amigo o cuidador.

1) Materiales que necesita

- Necesitará los siguientes materiales para cada inyección de Amsparity. Busque una superficie limpia y plana para colocar los materiales.
  - 1 jeringa prellenada de Amsparity en una bandeja, dentro del envase.
  - 1 toallita impregnada en alcohol, dentro del envase.

- 1 torunda de algodón o gasa (no incluida en el envase de Amsparity).
- Un recipiente de objetos punzantes adecuado (no incluido en el envase de Amsparity).

Importante: si tiene alguna pregunta sobre el medicamento o la jeringa prellenada de Amsparity consulte con el médico, enfermero o farmacéutico.



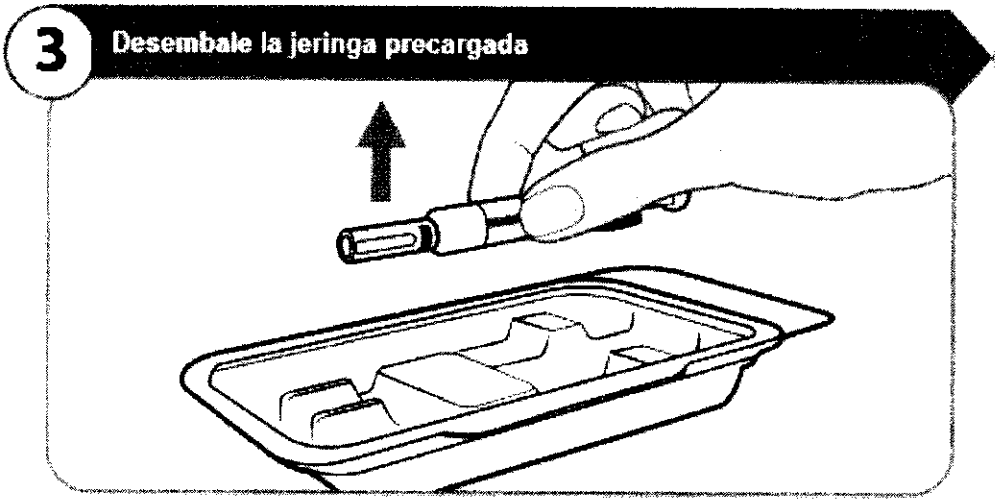
2) Preparación

- Saque el envase de Amsparity del refrigerador.
- Abra el envase y saque la bandeja con la jeringa prellenada.
- Compruebe el envase y la bandeja; **no** usar si:
  - La fecha de caducidad ha pasado.
  - Se ha congelado o descongelado.
  - Se ha caído, incluso si parece que no está dañado.
  - Ha estado fuera del refrigerador durante más de 30 días.
  - Parece estar dañado.
  - El precinto de un envase nuevo está roto.
- Si cualquiera de los puntos anteriores es aplicable en su caso, deseche la jeringa prellenada de la misma manera que una jeringa prellenada usada. Deberá usar una nueva jeringa prellenada para administrar la inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien.

  Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento, consulte con el médico, enfermero o farmacéutico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

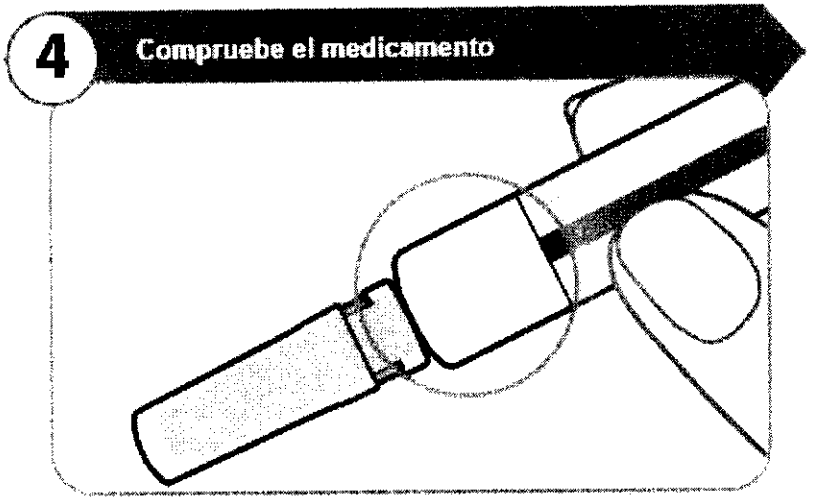


- Despegue el precinto de papel en la bandeja.
- Retire 1 jeringa prellenada de la bandeja y vuelva a colocar el envase original con las jeringas prellenadas sin usar en el refrigerador.
- **No** use la jeringa si parece estar dañada.
- La jeringa prellenada se puede utilizar directamente del refrigerador.
- Es posible que utilizar la jeringa prellenada a temperatura ambiente le parezca que reduce el escozor o la incomodidad. Deje la jeringa prellenada a temperatura ambiente y alejada de la luz solar directa, de 15 a 30 minutos antes de la inyección.
- **No** retire el protector de la aguja de la jeringa prellenada hasta que esté listo para la inyección.

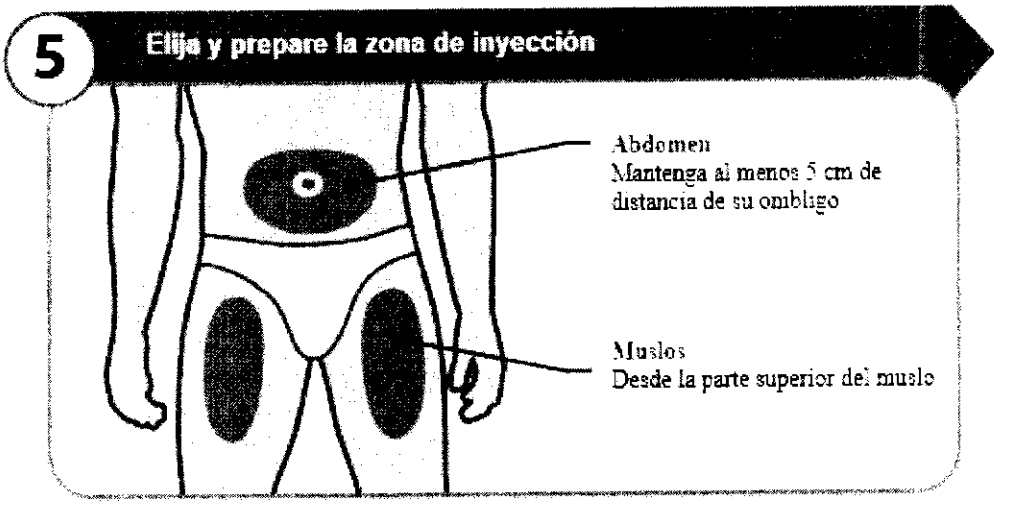
Sostenga siempre la jeringa prellenada por el cuerpo para evitar daños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

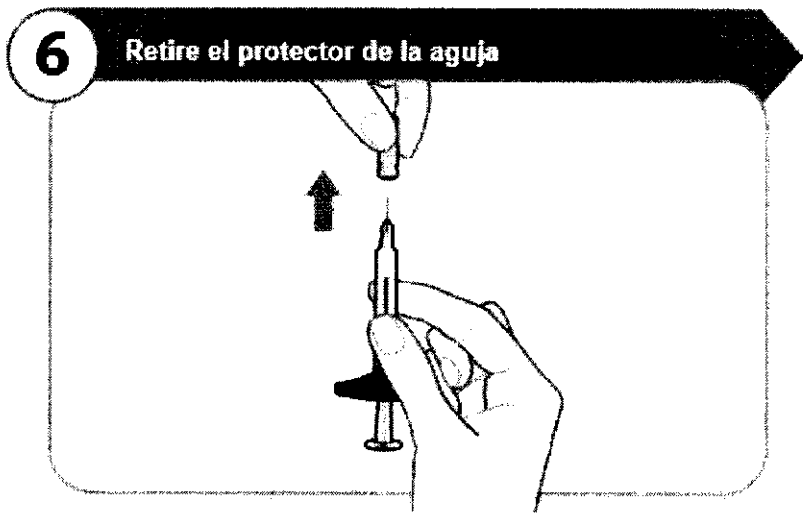


- Mire detenidamente el medicamento por la ventana.
- Incline suavemente la jeringa prellenada hacia delante y hacia atrás para comprobar el medicamento.
- **No** agite la jeringa prellenada, ya que podría dañar el medicamento.
- Asegúrese de que el medicamento en la jeringa prellenada sea transparente de incoloro a marrón muy claro y esté libre de grumos o partículas. Es normal ver una o más burbujas por la ventana. **No** intente eliminar las burbujas de aire.
  Si tiene alguna pregunta sobre el medicamento, consulte con el médico, enfermero o farmacéutico.

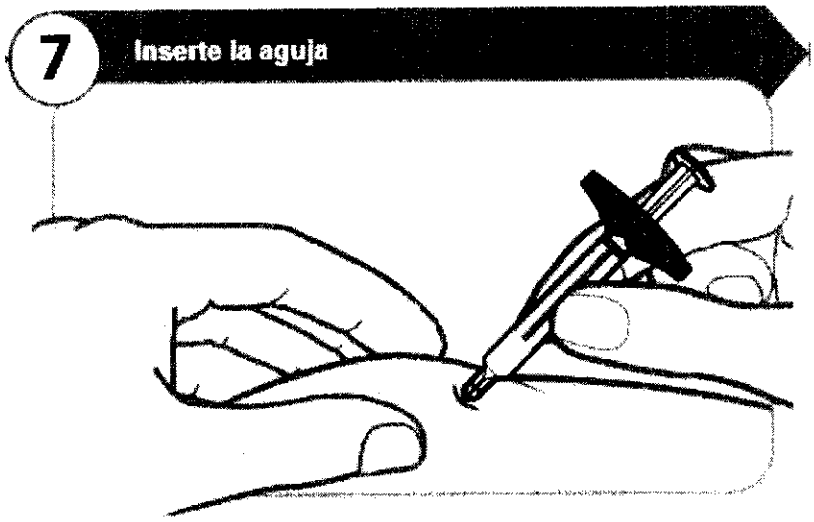


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

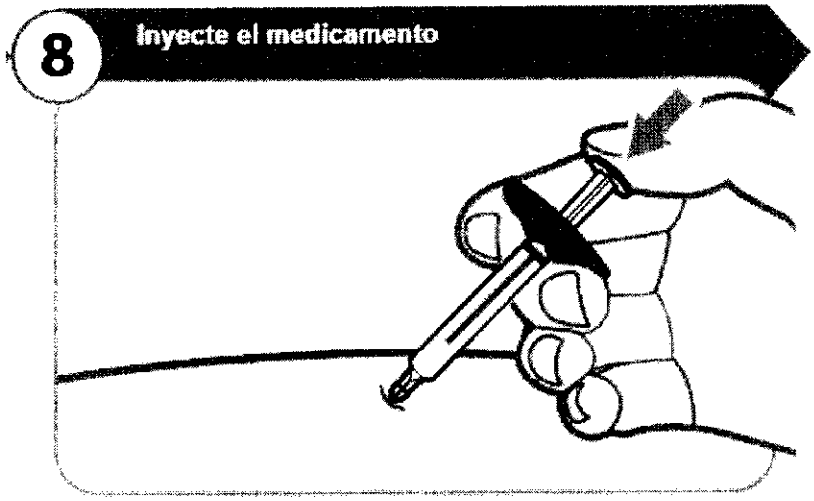
- Elija una zona diferente cada vez que administre la inyección.
- **No** inyecte en zonas con hueso o zonas de la piel que estén magulladas, enrojecidas, doloridas o endurecidas. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
  - Si el paciente padece psoriasis, **no** inyecte directamente en placas o lesiones de piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- **No** ponga la inyección a través de la ropa.
- Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol.
- Deje que la zona de inyección se seque.



- Sostenga la jeringa prellenada por el cuerpo de la jeringa. Quite cuidadosamente el protector de la aguja lejos de su cuerpo cuando esté listo para ponerse la inyección.
- Es normal ver unas gotas del medicamento en la punta de la aguja cuando retire el protector de la aguja.
- Tire el protector de la aguja en un recipiente para desechar objetos punzantes.
  Nota: Tenga cuidado cuando maneje la jeringa prellenada para evitar una herida accidental por pinchazo de aguja.

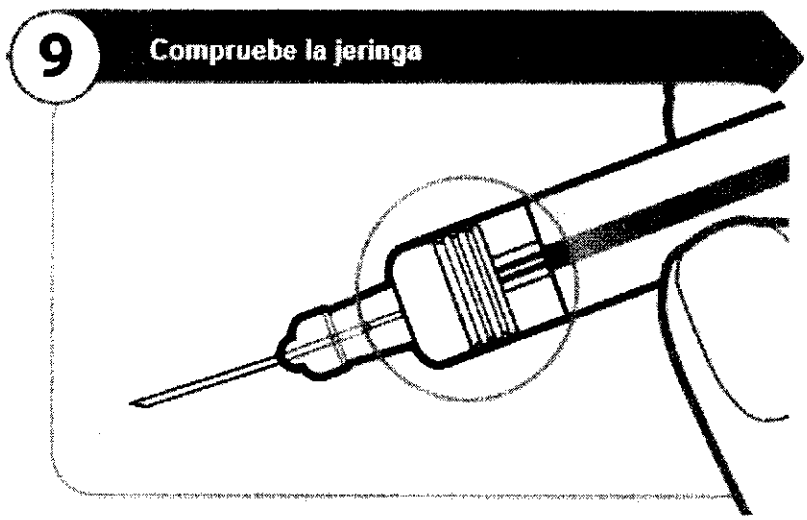


- Pellizque cuidadosamente un pliegue de piel en la zona de inyección limpia.
- Inserte la aguja en toda su profundidad en la piel, en un ángulo de 45 grados, como se muestra.
- Después de insertar la aguja, suelte la piel pellizcada.
  Importante: No vuelva a introducir la aguja en la piel. Si la aguja ya se ha introducido en la piel y cambia de parecer sobre la zona de inyección, tendrá que utilizar una jeringa prellenada de reemplazo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Usando una presión lenta y constante, empuje la varilla del émbolo hasta el fondo hasta que el cuerpo de la jeringa esté vacío. La administración de la dosis durará aproximadamente de 2 a 5 segundos.
  Nota: Se recomienda mantener la jeringa prellenada en la piel durante 5 segundos adicionales después de presionar completamente el émbolo.
- Saque la aguja de la piel en el mismo ángulo en el que entró.



- Compruebe que el medicamento se haya vaciado completamente de la jeringa prellenada.
- **Nunca vuelva a insertar la aguja.**
- **Nunca vuelva a cubrir la aguja.**
  Nota: Si el tapón gris no está en la posición que se muestra, es posible que no haya inyectado todo el medicamento. Consulte con el médico, enfermero o farmacéutico inmediatamente.

- Deseche la jeringa inmediatamente como le haya indicado el médico, enfermero o farmacéutico, y de acuerdo con la normativa local sanitaria y de seguridad.

Tras la inyección

- Mire cuidadosamente la zona de inyección. Si hay sangre, use una torunda de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
- **No** frote el lugar de inyección.
  Nota: Guarde las jeringas no utilizadas en el refrigerador en el envase original.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

Instrucciones de Uso

Amsparity 40 mg/0,8 mL solución inyectable en pluma prellenada

(Adalimumab)

Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.

Conserve su pluma prellenada de Amsparity en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C.

Conserve la pluma prellenada de Amsparity en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.

Si es necesario, por ejemplo cuando usted esté de viaje, puede conservar la pluma de Amsparity a temperatura ambiente hasta 30 °C durante un máximo de 30 días.

Mantenga Amsparity, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Amsparity inyectable se presenta en una pluma desechable de un solo uso que contiene una dosis única de medicamento.

No intente autoinyectarse Amsparity hasta que haya leído y entendido las Instrucciones de uso. Si su médico, enfermero o farmacéutico determina que usted puede autoadministrarse o que su cuidador puede administrarle las inyecciones de Amsparity en su domicilio, deberá recibir formación sobre la correcta preparación e inyección de Amsparity.

Asimismo, es importante que consulte con su médico, enfermero o farmacéutico para asegurarse de que entiende las instrucciones de administración de Amsparity. Para ayudarle a recordar cuándo inyectar Amsparity, puede anotarlo en su calendario con antelación. Consulte con su médico, enfermero o farmacéutico si usted o su cuidador tienen alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar Amsparity.

Después de haber recibido la formación adecuada, Amsparity inyectable puede ser autoadministrado o administrado por un cuidador.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

1) Materiales que necesita

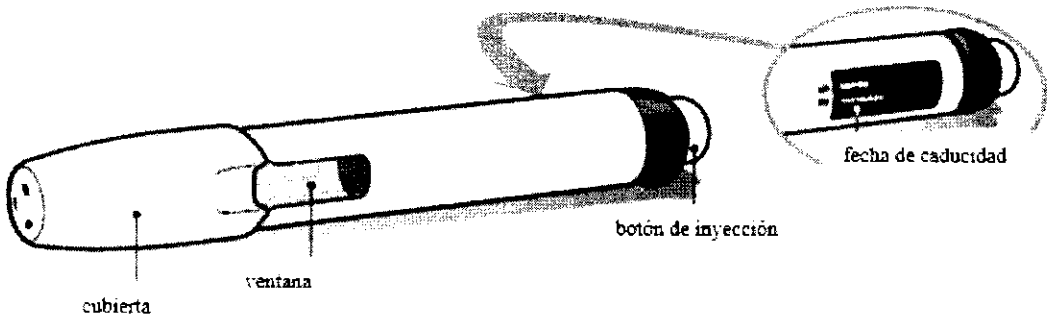
- Necesitará los siguientes materiales para cada inyección de Amsparity. Busque una superficie limpia y plana para colocar los materiales.
  - 1 pluma de Amsparity dentro del envase.
  - 1 toallita impregnada en alcohol, dentro del envase.
  - 1 torunda de algodón o gasa (no incluida en el envase de Amsparity).
  - Un recipiente para objetos punzantes adecuado (no incluido en el envase de Amsparity).

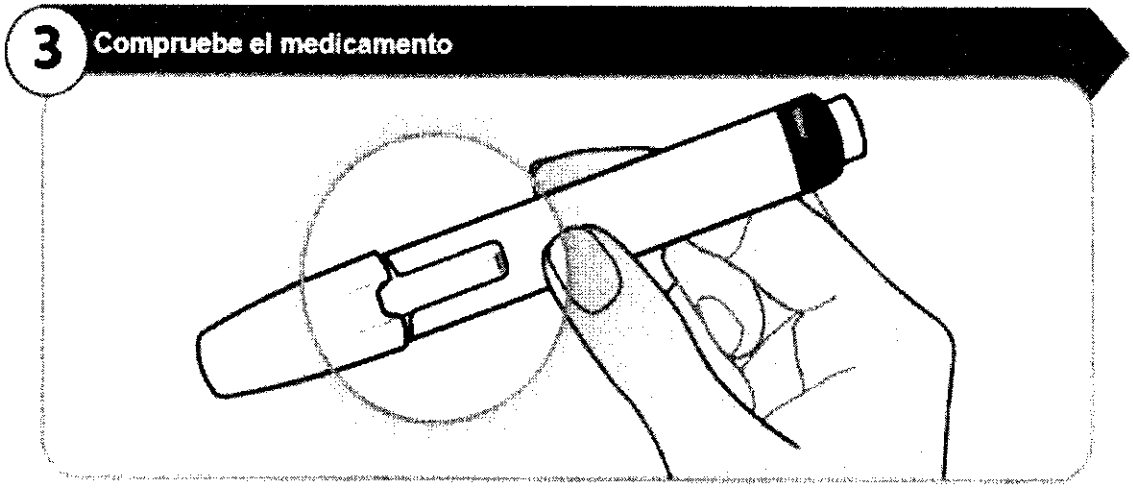
Importante: si tiene alguna pregunta sobre el medicamento o la pluma de Amsparity, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

2) Preparación

- Retire el envase de Amsparity del refrigerador.
- Saque una pluma de Amsparity y la toallita impregnada en alcohol. Mantenga la pluma fuera de la luz solar directa. Vuelva a colocar el envase original con las plumas no usadas en el refrigerador.
- **No** use la pluma si:
  - La pluma o el envase que contiene la pluma se ha caído, incluso si parece que no están dañados.
  - Se ha congelado o descongelado.
  - Parece estar dañada.
  - Los precintos de un envase nuevo están rotos.
  - Ha estado fuera del refrigerador durante más de 30 días.
  - La fecha de caducidad ha pasado.
- Si cualquiera de los puntos anteriores es aplicable en su caso, deseche la pluma de la misma manera que una pluma usada. Deberá usar una nueva pluma para administrar la inyección.
- Es posible utilizar la pluma directamente del refrigerador.
- Es posible que utilizar la pluma a temperatura ambiente le parezca que reduce el escozor o la incomodidad. Deje la pluma a temperatura ambiente y alejada de la luz solar directa de 15 a 30 minutos antes de la inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón, y séquelas bien.
- **No** retire la cubierta hasta que esté listo para inyectar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL





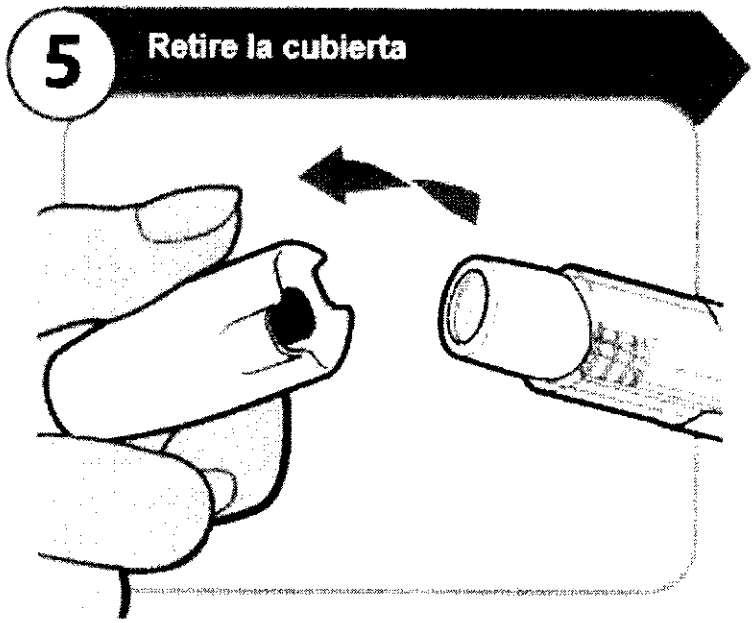
- Mire detenidamente el medicamento por la ventana.
- Incline suavemente la pluma hacia delante y hacia atrás para comprobar el medicamento.
- **No** agite la pluma, ya que podría dañar el medicamento.
- Asegúrese de que el medicamento en la pluma sea transparente de incoloro a marrón muy claro y esté libre de grumos o partículas. Es normal ver una o más burbujas por la ventana. **No** intente eliminar las burbujas de aire.

  Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Elija una zona diferente cada vez que se inyecte.
- **No** inyecte en zonas con hueso o zonas de la piel que estén magulladas, enrojecidas, doloridas o endurecidas. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
  - Si padece psoriasis, **no** se inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- **No** se ponga la inyección a través de la ropa.
- Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol.
- Deje que la zona de inyección se seque.

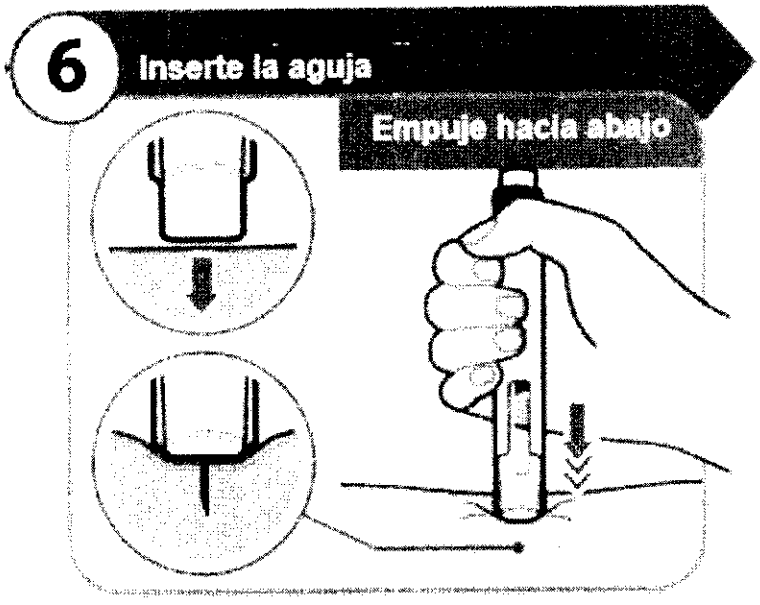
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



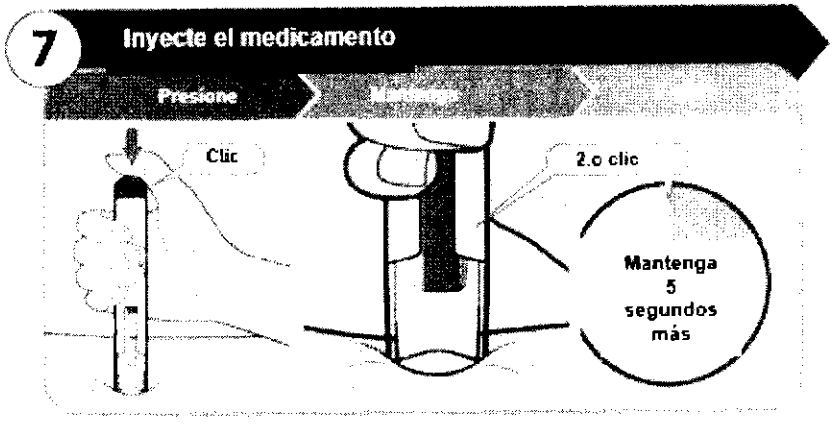
- Gire y quite la cubierta.
- Tire la cubierta en un recipiente para desechar objetos punzantes; no se necesita de nuevo.
- Es normal ver unas gotas del medicamento en la punta de la aguja cuando retire el protector.

  Precaución: Maneje su pluma con cuidado para evitar una herida accidental por pinchazo de aguja.

  Nota: El protector de la aguja permanece dentro de la cubierta después de retirarlo.

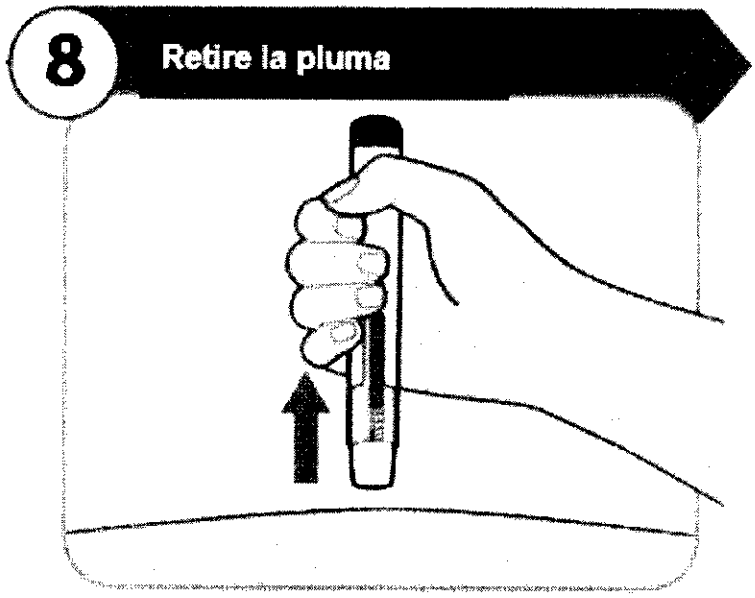


- **Empuje** la pluma firmemente contra la piel a en un ángulo de 90 grados, como se muestra.
  Nota: La aguja penetra en la piel cuando empuja su pluma hacia abajo. El botón de inyección se desbloqueará cuando presione la pluma con suficiente firmeza.
- **Mantenga la pluma presionada contra la piel hasta el Paso 8.**
  Importante: No vuelva a introducir la aguja en su piel si cambia de parecer sobre la zona de inyección. Tendrá que utilizar una pluma de reemplazo si ya ha introducido la aguja en la piel.



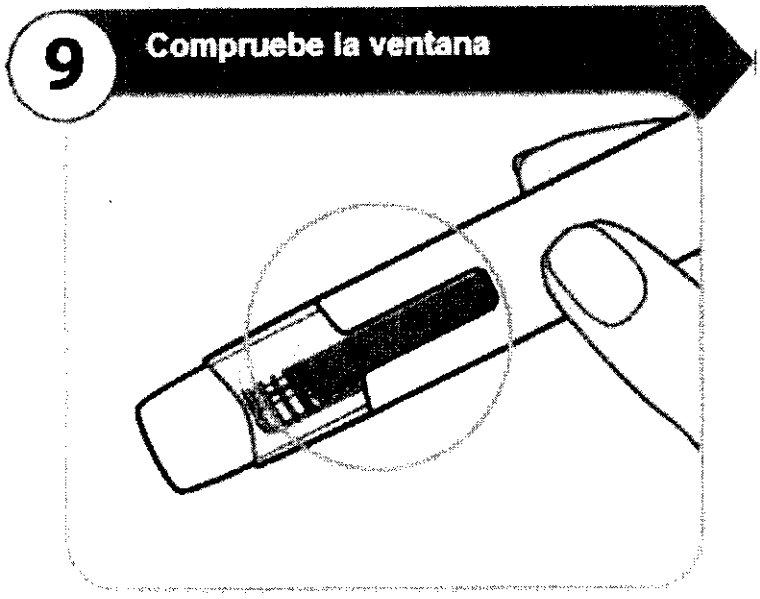
- **Presione** el botón de inyección hasta el fondo y escuchará un clic. Puede dejar de presionar el botón cuando la inyección haya comenzado.
- **Mantenga** su pluma firmemente contra la piel mientras la barra naranja se mueve a través de la ventana. La administración de la dosis dura aproximadamente de 3 a 10 segundos.
- **Espere** al menos 5 segundos más después del 2° clic para permitir que el medicamento se absorba.

  Nota: Si no puede presionar el botón de inyección hasta el fondo es porque no está presionando la pluma con firmeza. Retire el dedo del botón de inyección y empuje la pluma hacia abajo con más firmeza contra la piel. Luego intente presionar el botón nuevamente. Si esto no funciona, estirar o pellizcar la piel puede hacer que la zona de inyección sea más firme, lo que facilita la presión del botón de inyección.



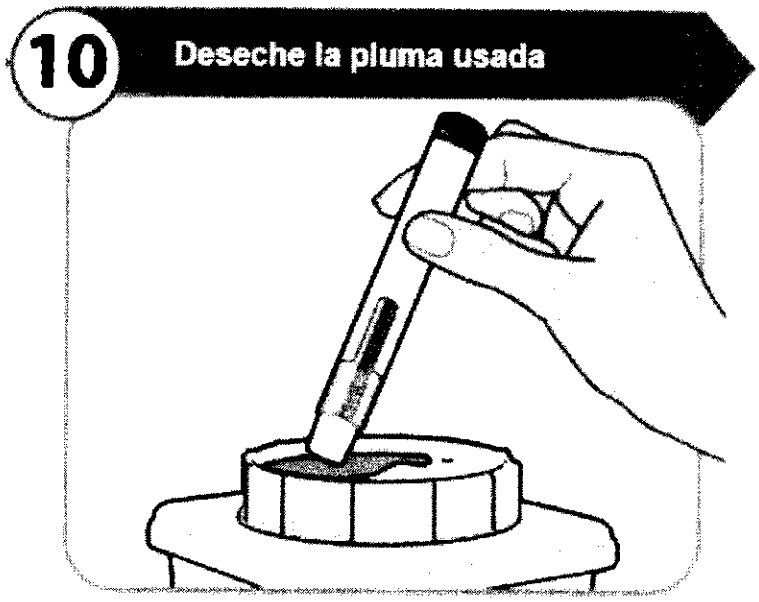
- **No retire la pluma hasta haber esperado al menos 5 segundos después del 2° clic.**
- Retire la pluma de su piel.

  Nota: Después de retirar la pluma de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.
- Si observa más de una gota pequeña del medicamento en la piel tras la inyección, en su próxima inyección espere un poco más antes de retirar la pluma de la piel.



- Debería ver una barra naranja en la ventana.
- Si la ventana no se ha vuelto naranja, o si parece que el medicamento todavía se está inyectando, esto significa que no ha recibido una dosis completa. Consulte con su médico, enfermero o farmacéutico inmediatamente.
- **No inyecte otra dosis.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



- Deseche la pluma inmediatamente como le haya indicado su médico, enfermero o farmacéutico, y de acuerdo con la normativa local sanitaria y de seguridad.

- Mire cuidadosamente la zona de inyección. Si hay sangre, use una torunda de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
- No frote la zona de inyección.
  Nota: Conserve las plumas no utilizadas en el refrigerador en su envase original.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMSPARITY SOLUCIÓN INYECTABLE 40mg/0,8 mL

Referencias

1. Module 3, Section 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product
2. Module 3, Section 3.2.S.1.1 Nomenclature
3. Module 3, Section 3.2.P.5.1 Specifications
4. Humira USPI version 8/2018
5. Humira EU SmPC version 21 August 2018 – *This information is based on the Humira SmPC and is noted to distinguish information from the Humira USPI within the same sentence/paragraph. Unless otherwise noted, content in the CDS is derived from the Humira SmPC.*
6. Module 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Overall Conclusions
7. Module 2.5, Clinical Overview, Section 2.5.5.12 Safety Conclusion
8. Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.7.3.3.2.2.1.10 hs-CRP Treatment Period 1
9. Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.7.3.1.2.1 Study Design
10. Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.7.3.1.2.2 Study Treatments
11. Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.7.3.3.2.1 Primary Efficacy Endpoint – Treatment Period 1
12. Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.7.3.5 Conclusions – Treatment Period 1
13. Module 2.5, Clinical Overview, Section 2.5.6 Summary of Benefits and Risks
14. Module 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy, Section 2.7.3.5 Conclusions – Treatment Period 2
15. Module 2.5, Clinical Overview, Section 2.5.6.4 Benefits-Risk Assessment Summary
16. Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 2.7.2.2.2.1 Pharmacokinetic Results
17. Module 2.7.1, Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods, Section 2.7.1.2.1 Study B5381005
18. Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 2.7.2.2.5.1.1 Pharmacokinetic Results
19. Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 2.7.2.2.5.2.1 Pharmacokinetic Results

20. Module 2.7.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies. Section 2.7.2.2.3 Population Pharmacokinetic Analysis in Healthy Subjects – Study B5381001 and Pivotal Study B5381007
21. Module 2.7.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies. Section 2.7.2.2.6 Population Pharmacokinetic Analysis in Subjects with Rheumatoid Arthritis – Study B5381002
22. Module 2.7.2.3. Summary of Clinical Pharmacology Studies. Section 2.7.2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies
23. Module 2.2. Introduction, Section 2.2.4.4.1.4 Conclusion
24. Module 3. Section 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL