

**ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ABRILADA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de ABRILADA.

Inyección de ABRILADA™ (adalimumab-afzb), para uso subcutáneo

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2019

ABRILADA (adalimumab-afzb) es un biosimilar\* de HUMIRA (adalimumab).

**ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS Y NEOPLASIA MALIGNA**  
 Consulte la información de prescripción completa para ver la advertencia en el recuadro.

**INFECCIONES SERIAS (5.1, 6.1):**

- Mayor riesgo de infecciones serias que provoquen hospitalización o muerte, como la tuberculosis (TB), la sepsis bacteriana, las infecciones fúngicas invasivas (como la histoplasmosis) y las infecciones causadas por otros patógenos oportunistas.
- Interrumpa el tratamiento con ABRILADA si un paciente presenta una infección seria o sepsis durante el tratamiento.
- Realice la prueba de TB latente; si es positiva, inicie el tratamiento de la TB antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA.
- Monitoree a todos los pacientes para detectar TB activa durante el tratamiento, incluso si la prueba de TB inicial latente es negativa.

**NEOPLASIA MALIGNA (5.2):**

- Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF), como los productos de adalimumab.
- Se han producido casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con bloqueadores del TNF, como los productos de adalimumab.

**CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES**

Indicaciones y uso, hidradenitis supurativa (1.8)	06/2023
Indicaciones y uso, uveítis (1.9)	08/2023
Posología y administración, psoriasis en placas o uveítis en adultos (2.5)	08/2023
Posología y administración, hidradenitis supurativa (2.6)	06/2023
Advertencias y precauciones, neoplasias malignas (5.2)	08/2023
Advertencias y precauciones, reacciones neurológicas (5.5)	08/2023

**INDICACIONES Y USO**

ABRILADA es un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF) indicado para lo siguiente:

- Artritis reumatoide (AR) (1.1):** reducción de los signos y los síntomas, inducción de una respuesta clínica importante, inhibición del progreso del daño estructural y mejora de la función física en pacientes adultos con AR activa de moderada a grave.
- Artritis idiopática juvenil (AIJ) (1.2):** reducción de los signos y los síntomas de AIJ poliarticular activa de moderada a grave en pacientes de 2 años de edad o más.
- Artritis psoriásica (APs) (1.3):** reducción de los signos y los síntomas, inhibir el progreso del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con APs activa.
- Espondilitis anquilosante (EA) (1.4):** reducción de los signos y los síntomas en pacientes adultos con EA activa.
- Enfermedad de Crohn (EC) (1.5):** tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad.
- Colitis ulcerosa (CU) (1.6):** tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos.  
Limitaciones de uso: no se ha establecido la eficacia en pacientes que han perdido respuesta o han sido intolerantes a los bloqueadores del TNF.
- Psoriasis en placas (Ps) (1.7):** tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave que sean candidatos a terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos adecuadas.
- Hidradenitis supurativa (HS) (1.8):** tratamiento de la hidradenitis supurativa de moderada a grave en pacientes adultos.
- Uveítis (UV) (1.9):** tratamiento de uveítis no infecciosas, intermedias y posteriores y de panuveítis en pacientes adultos.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- Administrar mediante inyección subcutánea (2)

**Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (2.1):**

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

**Artritis idiopática juvenil (2.2):**

Peso pediátrico 2 años de edad o más	Dosis recomendada
De 10 kg (22 lb) a menos de 15 kg (33 lb)	10 mg cada dos semanas
De 15 kg (33 lb) a menos de 30 kg (66 lb)	20 mg cada dos semanas
30 kg (66 lb) y más	40 mg cada dos semanas

**Enfermedad de Crohn (2.3):**

- Adultos: 160 mg el día 1 (administrados en un día o divididos en dos días consecutivos); 80 mg el día 15; y 40 mg cada dos semanas a partir del día 29.

• *Pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad:*

Peso pediátrico	Dosis recomendada	
	Días 1 y 15	A partir del día 29
De 17 kg (37 lb) a menos de 40 kg (88 lb)	Día 1: 80 mg Día 15: 40 mg	20 mg cada dos semanas
40 kg (88 lb) y más	Día 1: 160 mg (dosis única o dividida en dos días consecutivos) Día 15: 80 mg	40 mg cada dos semanas

**Colitis ulcerosa (2.4):**

- Adultos: 160 mg el día 1 (administrados en un día o divididos en dos días consecutivos), 80 mg el día 15 y 40 mg cada dos semanas a partir del día 29. Interrumpir en pacientes sin evidencia de remisión clínica a las ocho semanas (día 57).

**Psoriasis en placas o uveítis en adultos (2.5):**

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

**Hidradenitis supurativa (2.6):**

- Adultos:
  - Día 1: 160 mg (administrados en un día o divididos en dos días consecutivos).
  - Día 15: 80 mg.
  - Día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

**FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

**Inyección:**

- Pluma precargada de dosis única (pluma ABRILADA): 40 mg/0.8 ml (3)
- Jeringa de vidrio precargada de dosis única: 40 mg/0.8 ml, 20 mg/0.4 ml, 10 mg/0.2 ml (3)
- Vial de vidrio de dosis única solo para uso institucional: 40 mg/0.8 ml (3)

**CONTRAINDICACIONES**

Ninguna. (4)

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Infecciones serias:** no inicie el tratamiento con ABRILADA durante una infección activa. Si se presenta una infección, monitoree cuidadosamente e interrumpa el tratamiento con ABRILADA si la infección se vuelve seria. (5.1)
- Infecciones fúngicas invasivas:** en el caso de los pacientes que presenten una enfermedad sistémica durante el tratamiento con ABRILADA, considere la terapia antimicótica empírica para aquellos que residan o viajen a regiones donde las micosis sean endémicas. (5.1)
- Neoplasias malignas:** la incidencia de neoplasias malignas fue mayor en los pacientes tratados con adalimumab que en los controles. (5.2)
- Pueden producirse **reacciones de anafilaxia o hipersensibilidad serias.** (5.3)
- Reactivación del virus de la hepatitis B:** monitoree a los portadores del virus de la hepatitis B (VHB) durante la terapia y varios meses después. Si se produce una reactivación, interrumpa el tratamiento con ABRILADA y comience la terapia antivírica. (5.4)
- Enfermedad desmielinizante:** puede producirse una exacerbación o una nueva aparición. (5.5)
- Citopenias, pancitopenia:** aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas y considere interrumpir ABRILADA. (5.6)
- Insuficiencia cardíaca:** puede producirse un empeoramiento o una nueva aparición. (5.8)
- Síndrome similar al lupus:** Interrumpa el tratamiento con ABRILADA si se presenta el síndrome. (5.9)

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) son: infecciones (p. ej., vías respiratorias altas, sinusitis), reacciones en el lugar de inyección, dolor de cabeza y erupción cutánea. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Abatacept:** aumento del riesgo de infección seria. (5.1, 5.11, 7.2)
- Anakinra:** aumento del riesgo de infección seria. (5.1, 5.7, 7.2)
- Vacunas con microbios vivos:** evite su uso con ABRILADA. (5.10, 7.3)

Consulte 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

\*Biosimilar significa que el medicamento biológico está aprobado basándose en datos que demuestran que es muy similar a un medicamento biológico aprobado por la FDA, conocido como medicamento de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia. Se ha demostrado la biosimilaridad de ABRILADA para las afecciones de uso (p. ej., indicaciones, regímenes de administración de dosis, concentraciones, formas farmacéuticas y vías de administración) en su información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS y NEOPLASIA MALIGNA

#### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Artritis reumatoide
- 1.2 Artritis idiopática juvenil
- 1.3 Artritis psoriásica
- 1.4 Espondilitis anquilosante
- 1.5 Enfermedad de Crohn
- 1.6 Colitis ulcerosa
- 1.7 Psoriasis en placas
- 1.8 Hidradenitis supurativa
- 1.9 Uveítis

#### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones serias
- 5.2 Neoplasias malignas
- 5.3 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.4 Reactivación del virus de la hepatitis B
- 5.5 Reacciones neurológicas
- 5.6 Reacciones hematológicas
- 5.7 Aumento del riesgo de infección cuando se usa con anakinra
- 5.8 Insuficiencia cardíaca
- 5.9 Autoinmunidad
- 5.10 Vacunas
- 5.11 Aumento del riesgo de infección cuando se usa con abatacept

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

#### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Metotrexato
- 7.2 Medicamentos biológicos
- 7.3 Vacunas con microbios vivos
- 7.4 Sustratos del citocromo P450

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

#### 10 SOBREDOSIS

#### 11 DESCRIPCIÓN

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

#### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Artritis reumatoide
- 14.2 Artritis idiopática juvenil
- 14.3 Artritis psoriásica
- 14.4 Espondilitis anquilosante
- 14.5 Enfermedad de Crohn en adultos
- 14.6 Enfermedad de Crohn pediátrica
- 14.7 Colitis ulcerosa en adultos
- 14.8 Psoriasis en placas
- 14.9 Hidradenitis supurativa
- 14.10 Uveítis en adultos

#### 15 REFERENCIAS

#### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\* No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

---

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS y NEOPLASIA MALIGNA

#### INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con productos de adalimumab, como ABRILADA, tienen un mayor riesgo de presentar infecciones serias que pueden provocar la hospitalización o la muerte [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes como metotrexato o corticoesteroides.

Interrumpa el tratamiento con ABRILADA si un paciente presenta una infección seria o sepsis.

Las infecciones notificadas incluyen las siguientes:

- Tuberculosis (TB) activa, incluida la reactivación de la TB latente. Los pacientes con TB presentan con frecuencia enfermedad diseminada o extrapulmonar. Haga pruebas de TB latente a los pacientes antes del uso de ABRILADA y durante la terapia. Inicie el tratamiento para la TB latente antes del uso de ABRILADA.
- Infecciones fúngicas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada en lugar de localizada. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere la terapia antifúngica empírica en pacientes en riesgo de infecciones fúngicas invasivas que presenten enfermedad sistémica grave.
- Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo debidas a patógenos oportunistas, como *Legionella* y *Listeria*.

Considere detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con ABRILADA antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente.

Monitoree cuidadosamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con ABRILADA, incluido el posible desarrollo de TB en pacientes que dieron negativo para la infección latente de TB antes de iniciar la terapia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)*].

#### NEOPLASIA MALIGNA

Se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, como los productos de adalimumab [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Se han notificado casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, como los productos de adalimumab. Estos casos han tenido un curso de la enfermedad muy agresivo y han sido mortales. La mayoría de los casos de bloqueadores del TNF notificados se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se dieron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) de forma concomitante con un bloqueador del TNF en el momento del diagnóstico o antes de este. No está claro si la aparición de HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF en combinación con estos otros inmunosupresores [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

# 1 INDICACIONES Y USO

## 1.1 Artritis reumatoide

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

## 1.2 Artritis idiopática juvenil

ABRILADA está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a grave en pacientes de 2 años de edad o más. ABRILADA se puede usar solo o en combinación con metotrexato.

## 1.3 Artritis psoriásica

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

## 1.4 Espondilitis anquilosante

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

## 1.5 Enfermedad de Crohn

ABRILADA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o más.

## 1.6 Colitis ulcerosa

ABRILADA está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos.

### Limitaciones de uso

No se ha establecido la eficacia de los productos de adalimumab en pacientes que han perdido respuesta o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF [*consulte Estudios clínicos (14.7)*].

## 1.7 Psoriasis en placas

ABRILADA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave que sean candidatos a terapia sistémica o fototerapia, y cuando otros tratamientos sistémicos sean menos adecuados desde el punto de vista médico. ABRILADA solo debe administrarse a pacientes que serán monitoreados cuidadosamente y que tengan visitas de seguimiento regulares con un médico [*consulte Advertencias y precauciones (5)*].

## 1.8 Hidradenitis supurativa

ABRILADA está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa de moderada a grave en pacientes adultos.

## 1.9 Uveítis

ABRILADA está indicado para el tratamiento de las uveítis no infecciosas, intermedias y posteriores y las panuveítis en pacientes adultos.

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

La dosis subcutánea recomendada de ABRILADA para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede seguir administrando metotrexato (MTX), otros FARME no biológicos, glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos durante el tratamiento con ABRILADA. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no toman MTX concomitante pueden obtener un beneficio adicional por aumentar la dosis de ABRILADA a 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

### 2.2 Artritis idiopática juvenil

La dosis subcutánea recomendada de ABRILADA para pacientes de 2 años de edad o más con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede seguir administrando MTX, glucocorticoides, AINE y/o analgésicos durante el tratamiento con ABRILADA.

<b>Peso pediátrico (2 años de edad o más)</b>	<b>Dosis recomendada</b>
De 10 kg (22 lb) a menos de 15 kg (33 lb)	10 mg cada dos semanas
De 15 kg (33 lb) a menos de 30 kg (66 lb)	20 mg cada dos semanas
30 kg (66 lb) y más	40 mg cada dos semanas

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

### 2.3 Enfermedad de Crohn

#### Adultos

La dosis subcutánea recomendada de ABRILADA para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrada en un día o dividida en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), comenzar con una dosis de 40 mg cada dos semanas. Se puede seguir administrando aminosalicilatos y/o corticoesteroides durante el tratamiento con ABRILADA. Se puede seguir administrando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*] o MTX durante el tratamiento con ABRILADA si es necesario.

#### Pacientes pediátricos

La dosis subcutánea recomendada de ABRILADA para pacientes pediátricos de 6 años de edad o más con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, tal como se muestra a continuación:

Peso pediátrico	Dosis recomendada	
	Días 1 a 15	A partir del día 29
De 17 kg (37 lb) a menos de 40 kg (88 lb)	Día 1: 80 mg Día 15: 40 mg	20 mg cada dos semanas
40 kg (88 lb) y más	Día 1: 160 mg (dosis única o dividida en dos días consecutivos) Día 15: 80 mg	40 mg cada dos semanas

## 2.4 Colitis ulcerosa

### Adultos

La dosis subcutánea recomendada de ABRILADA para pacientes adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrada en un día o dividida en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Interrumpa el tratamiento con ABRILADA en pacientes adultos sin evidencia de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de terapia. Se puede seguir administrando aminosalicilatos y/o corticoesteroides durante el tratamiento con ABRILADA. Se puede seguir administrando azatioprina y 6-mercaptopurina (6-MP) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*] durante el tratamiento con ABRILADA si es necesario.

## 2.5 Psoriasis en placas o uveítis en adultos

La dosis subcutánea recomendada de ABRILADA para pacientes adultos con psoriasis en placas (Ps) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de productos de adalimumab para la Ps crónica de moderada a grave durante más de un año no ha sido evaluado en estudios clínicos controlados.

## 2.6 Hidradenitis supurativa

### Adultos

La dosis subcutánea recomendada de ABRILADA para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160 mg (administrada en un día o dividida en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Comience con 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, dos semanas después (día 29).

## 2.7 Monitoreo para evaluar la seguridad

Antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA y periódicamente durante la terapia, evalúe a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realice pruebas de infección latente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## 2.8 Consideraciones generales para la administración

ABRILADA está destinado para su uso bajo la dirección y supervisión de un médico. Un paciente puede autoinyectarse ABRILADA o un cuidador puede inyectar ABRILADA utilizando la pluma o la jeringa precargada de ABRILADA si un médico determina que es adecuado, y con seguimiento médico, según sea necesario, después de la capacitación adecuada en la técnica de inyección subcutánea.

ABRILADA se puede sacar del refrigerador entre 15 y 30 minutos antes de la inyección para permitir que el líquido llegue a temperatura ambiente. No retire la tapa ni la cubierta mientras deja que alcance la temperatura ambiente. Inspeccione cuidadosamente la solución en la pluma ABRILADA, en la jeringa precargada o en el vial de uso institucional con dosis única para ver si presenta partículas y decoloración antes de la administración subcutánea. Si observa partículas o decoloraciones, no utilice el medicamento. ABRILADA no contiene conservantes; por lo tanto, deseche las partes no utilizadas del fármaco que quedan en la jeringa [*consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)*].

Indique a los pacientes que utilicen la pluma ABRILADA o la jeringa precargada que inyecten la cantidad completa de la jeringa, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en las Instrucciones de uso [*consulte Instrucciones de uso*].

Las inyecciones deben administrarse en lugares separados del muslo o el abdomen. Alterne los lugares de inyección y no administre inyecciones en zonas de piel sensible, con hematomas, enrojecida o dura.

Si se omite una dosis, administre la dosis lo antes posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis a la hora programada habitual.

El vial de uso institucional de dosis única de ABRILADA es para su administración únicamente en el ámbito institucional, como un hospital, el consultorio del médico o una clínica. Retirar la dosis con una aguja y una jeringa estériles y administrar de inmediato por un proveedor de atención médica dentro del ámbito institucional. Administre solo una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, deseche las porciones no utilizadas.

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

ABRILADA es una solución transparente de incolora a marrón muy claro disponible en las siguientes formas:

- **Pluma precargada (pluma ABRILADA)**  
Inyección: 40 mg/0.8 ml en una pluma de dosis única.
- **Jeringa precargada**  
Inyección: 40 mg/0.8 ml en una jeringa de vidrio precargada de dosis única.  
  
Inyección: 20 mg/0.4 ml en una jeringa de vidrio precargada de dosis única.  
  
Inyección: 10 mg/0.2 ml en una jeringa de vidrio precargada de dosis única.
- **Vial de uso institucional de dosis única**  
Inyección: 40 mg/0.8 ml en un vial de vidrio de dosis única solo para uso institucional.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Infecciones serias

Los pacientes tratados con productos de adalimumab, como ABRILADA, tienen un mayor riesgo de presentar infecciones serias que afectan a diversos sistemas orgánicos y lugares que pueden provocar la hospitalización o la muerte. Se han notificado infecciones oportunistas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parasitarios u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis con bloqueadores del TNF. Los pacientes han presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra se asoció a un mayor riesgo de infecciones serias en pacientes con artritis reumatoide (AR); por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ABRILADA y estos productos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR [*consulte Advertencias y precauciones (5.7, 5.11) e Interacciones farmacológicas (7.2)*].

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

- con infección crónica o recurrente;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de infección oportunista;
- que hayan residido o viajado a zonas de tuberculosis o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerles a la infección.

#### Tuberculosis

Se han notificado casos de reactivación de la tuberculosis y de infecciones por tuberculosis de nueva aparición en pacientes que recibían productos de adalimumab, incluidos pacientes que habían recibido previamente tratamiento para la tuberculosis latente o activa. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de tuberculosis y realice pruebas de infección latente antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA y periódicamente durante la terapia.

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

Considere la terapia antituberculosa antes del inicio del tratamiento con ABRILADA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un ciclo adecuado de tratamiento, y en pacientes con una prueba negativa para la tuberculosis latente, pero con factores de riesgo de infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con productos de adalimumab. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para tomar la decisión de si iniciar una terapia antituberculosa es adecuado para un paciente concreto.

Considere encarecidamente la tuberculosis en el diagnóstico diferencial en pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con ABRILADA, especialmente en pacientes que hayan viajado previa o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o que hayan tenido un contacto estrecho con una persona con tuberculosis activa.

### Monitoreo

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

Interrumpa el tratamiento con ABRILADA si un paciente presenta una infección seria o sepsis. En el caso de un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento con ABRILADA, realice un monitoreo estrecho, realice un estudio diagnóstico rápido y completo adecuado para un paciente inmunocomprometido e inicie una terapia antimicrobiana adecuada.

### Infecciones fúngicas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica seria y residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere la infección fúngica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere la terapia antifúngica empírica adecuada, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos del tratamiento antifúngico, mientras se realiza un estudio diagnóstico. Para ayudar en el tratamiento de estos pacientes, considere consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas.

## **5.2 Neoplasias malignas**

Considere los riesgos y los beneficios del tratamiento con bloqueadores del TNF, como ABRILADA, antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida distinta de un cáncer de piel no melanómico (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar con un bloqueador del TNF en pacientes que presenten una neoplasia maligna.

### Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, como los productos de adalimumab, se han observado más casos de neoplasias malignas entre los pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes adultos tratados con el control. Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA), Enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (Ps), hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), neoplasias malignas, distintas del cáncer de piel no melanómico (células basales y células escamosas), se observaron con una tasa (intervalo de confianza del 95 %) de 0.7 (0.48, 1.03) por 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con adalimumab frente a una tasa de 0.7 (0.41, 1.17) por 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de la duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4 meses para los pacientes tratados con el control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV, las neoplasias malignas observadas con mayor frecuencia, distintas del linfoma y el CPNM, fueron de mama, colon, próstata, pulmón y melanoma. Las neoplasias malignas en los pacientes tratados con adalimumab en las partes controlada y no controlada de los

estudios fueron similares en tipo y número a lo que cabría esperar en la población general de EE. UU. según la base de datos SEER (ajustada por edad, sexo y raza).<sup>1</sup>

En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de neoplasias malignas (es decir, pacientes con EPOC con antecedentes de tabaquismo significativos y pacientes tratados con ciclofosfamida con granulomatosis de Wegener), se produjo una mayor parte de neoplasias malignas en el grupo de bloqueadores del TNF en comparación con el grupo de control.

### *Cáncer de piel no melanómico*

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV, la tasa (intervalo de confianza del 95 %) de CPNM fue de 0.8 (0.52, 1.09) por 100 años-paciente entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.2 (0.10, 0.59) por 100 años-paciente entre los pacientes tratados con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunosupresor prolongado previo o a los pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA para la presencia de CPNM antes y durante el tratamiento con ABRILADA.

### *Linfoma y leucemia*

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los bloqueadores del TNF en adultos, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes tratados con bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV, se produjeron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con adalimumab frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control. En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, con 24,605 pacientes y más de 40,215 años-paciente de adalimumab, la tasa observada de linfomas fue de aproximadamente 0.11 por 100 años-paciente. Esto es aproximadamente tres veces mayor de lo esperado en la población general de EE. UU. según la base de datos SEER (ajustada por edad, sexo y raza).<sup>1</sup> Las tasas de linfoma en ensayos clínicos de adalimumab no se pueden comparar con las tasas de linfoma en ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y es posible que no predigan las tasas observadas en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente aquellos con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden presentar un mayor riesgo (hasta varias veces) que la población general de tener linfoma, incluso en ausencia de bloqueadores del TNF. Se han notificado casos posteriores a la comercialización de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones. Incluso en ausencia de terapia con bloqueadores del TNF, los pacientes con AR pueden presentar un mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de tener leucemia.

### Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han notificado neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia  $\leq 18$  años de edad), de los cuales ABRILADA es miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluidos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de neoplasias malignas diferentes e incluían neoplasias malignas raras normalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias malignas que no suelen observarse en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se produjeron después de una mediana de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes. Estos casos se notificaron después de la comercialización y se derivan de una variedad de fuentes, como registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, como los productos de adalimumab. Estos casos han tenido un curso de la enfermedad muy agresivo y han sido mortales. La mayoría de los casos de bloqueadores del TNF notificados se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se dieron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) de forma concomitante con un bloqueador del TNF en el momento del diagnóstico o antes de este. No está claro si la aparición de HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF en combinación con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina con ABRILADA.

### **5.3 Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado casos de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de los productos de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, interrumpa inmediatamente la administración de ABRILADA e instaure la terapia adecuada. En los ensayos clínicos de adalimumab, se han observado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción cutánea, reacción anafilactoide, reacción fija al fármaco, reacción no especificada al fármaco, urticaria).

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

El uso de bloqueadores del TNF, como ABRILADA, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que se produce junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha sido mortal. La mayoría de estos informes se han producido en pacientes que reciben de forma concomitante otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, lo que también puede contribuir a la reactivación del VHB. Evalúe a los pacientes con riesgo de infección por el VHB para detectar evidencia previa de infección por el VHB antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF. Tenga cuidado al prescribir bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de datos adecuados sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento de pacientes portadores del VHB con terapia antivírica junto con la terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En el caso de los pacientes portadores del VHB y que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF, debe monitorear cuidadosamente a dichos pacientes para detectar signos clínicos y analíticos de infección activa por el VHB durante la terapia y durante varios meses después de la finalización de la terapia. En los pacientes que presenten reactivación del VHB, interrumpa el tratamiento con ABRILADA e inicie una terapia antivírica eficaz con el tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de la reactivación del VHB. Por lo tanto, tenga cuidado al considerar reanudar la terapia con ABRILADA en esta situación y monitoree cuidadosamente a los pacientes.

### **5.5 Reacciones neurológicas**

El uso de bloqueadores del TNF, como los productos de adalimumab, se ha asociado a casos raros de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, como la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante periférica, como el síndrome de Guillain-Barré. Tenga cuidado al considerar el uso de ABRILADA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la discontinuación de ABRILADA si se presenta alguno de estos trastornos. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

## 5.6 Reacciones hematológicas

Se han notificado casos raros de pancitopenia, como anemia aplásica, con agentes bloqueadores del TNF. Las reacciones adversas del sistema hematológico, como la citopenia médicamente significativa (p. ej., trombocitopenia, leucopenia), se han notificado con poca frecuencia con los productos de adalimumab. La relación causal de estos informes con los productos de adalimumab sigue sin estar clara. Aconseje a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con ABRILADA. Considere la discontinuación de la terapia con ABRILADA en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

## 5.7 Aumento del riesgo de infección cuando se usa con anakinra

El uso concomitante de anakinra (un antagonista de la interleucina 1) y otro antagonista del TNF se asoció a una mayor proporción de infecciones serias y neutropenia, y a la ausencia de beneficios adicionales en comparación con el bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de ABRILADA y anakinra [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*].

## 5.8 Insuficiencia cardíaca

Se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de ICC de nueva aparición con bloqueadores del TNF. También se han observado casos de empeoramiento de la ICC con los productos de adalimumab. Los productos de adalimumab no se han estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF, se observó una mayor tasa de reacciones adversas serias relacionadas con la ICC. Tenga cuidado al usar ABRILADA en pacientes con insuficiencia cardíaca y hágales un monitoreo cuidadoso.

## 5.9 Autoinmunidad

El tratamiento con productos de adalimumab puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, al desarrollo de un síndrome parecido al lupus. Si un paciente presenta síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus después del tratamiento con ABRILADA, interrumpa el tratamiento [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

## 5.10 Vacunas

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta de anticuerpos antineumocócicos entre los grupos de tratamiento con adalimumab y placebo cuando la vacuna neumocócica polisacárida y la vacuna antigripal se administraron de forma simultánea con adalimumab. Proporciones similares de pacientes presentaron niveles protectores de anticuerpos antigripales entre los grupos de tratamiento con adalimumab y placebo; sin embargo, los títulos agregados a los antígenos gripales fueron moderadamente menores en los pacientes que recibieron adalimumab. Se desconoce la significancia clínica de esto. Los pacientes en tratamiento con ABRILADA pueden recibir vacunas concomitantes, excepto vacunas con microbios vivos. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas con microbios vivos en pacientes que reciben productos de adalimumab.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos estén al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar la terapia con ABRILADA. Los pacientes en tratamiento con ABRILADA pueden recibir vacunas concomitantes, excepto vacunas con microbios vivos.

Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas con microbios vivos o vacunas con microbios vivos atenuadas en bebés expuestos a productos de adalimumab *in utero*. Se deben considerar los riesgos y los beneficios antes de vacunar (con vacunas con microbios vivos o vacunas con microbios vivos atenuadas) a los bebés expuestos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.4)*].

### **5.11 Aumento del riesgo de infección cuando se usa con abatacept**

En ensayos controlados, la administración concomitante de bloqueadores del TNF y abatacept se asoció a una mayor proporción de infecciones serias que el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un beneficio clínico mejorado en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, como ABRILADA [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*].

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Infecciones serias [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Neoplasias malignas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Reactivación del virus de la hepatitis B [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Reacciones neurológicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Reacciones hematológicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Insuficiencia cardíaca [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Autoinmunidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]

### **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

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

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego y controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7 % para los pacientes que tomaban adalimumab y del 4 % para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación de adalimumab en estos estudios de AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7 %), erupción cutánea (0.3 %) y neumonía (0.3 %).

#### Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos clínicos globales de adalimumab en pacientes adultos con AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV, la tasa de infecciones serias fue de 4.3 por cada 100 años-paciente en 7973 pacientes tratados con adalimumab, frente a una tasa de 2.9 por cada 100 años-paciente en 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones serias observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones

protésicas y posquirúrgicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Tuberculosis e infecciones oportunistas

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados sobre AR, APs, EA, EC, CU, Ps, HS y UV que incluyeron a 24,605 pacientes tratados con adalimumab, la tasa de notificación de tuberculosis activa fue de 0.20 por cada 100 años-paciente y la tasa de conversión positiva del derivado proteico purificado (purified protein derivative, PPD) fue de 0.09 por cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes tratados con adalimumab en EE. UU. y Canadá, la tasa de TB activa notificada fue de 0.05 por 100 años-paciente y la tasa de conversión positiva del PPD fue de 0.07 por 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se produjeron en los primeros ocho meses tras el inicio de la terapia y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, se han notificado casos de infecciones oportunistas serias con una tasa global de 0.05 por 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas serias y tuberculosis han sido mortales [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 7 % de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores de ANA iniciales negativos presentaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3046 tratados con adalimumab presentaron signos clínicos indicativos de síndrome tipo lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron tras la discontinuación de la terapia. Ningún paciente presentó nefritis lúpica ni síntomas del sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

### Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se han notificado reacciones hepáticas graves, como la insuficiencia hepática aguda, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF. En los ensayos controlados de fase III de adalimumab (40 mg s.c. cada dos semanas) en pacientes con AR, APs y EA con una duración del período de control de entre 4 y 104 semanas, se produjeron elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 3 \times$  límite superior de lo normal (Upper Limit of Normal, ULN) en el 3.5 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1.5 % de los pacientes tratados con el control. Dado que muchos de estos pacientes de estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX), no está clara la relación entre el adalimumab y las elevaciones de las enzimas hepáticas. En un ensayo controlado de fase III de adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el 4.4 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1.5 % de los pacientes tratados con el control (ALT más frecuente que la aspartato aminotransferasa [AST]); las elevaciones de las pruebas de enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de adalimumab y MTX que en los tratados con adalimumab solo. En general, estas elevaciones no provocaron la discontinuación del tratamiento con adalimumab. No se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el estudio abierto de adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a <4 años.

En ensayos controlados de fase III de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguido de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con enfermedad de Crohn con una duración del período de control de entre 4 y 52 semanas, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el 0.9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 0.9 % de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase III de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de administración de dosis de mantenimiento basados en el peso corporal después de la terapia de inducción basada en el peso corporal hasta las 52 semanas de tratamiento, se

produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el 2.6 % (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes interrumpió el tratamiento debido a anomalías en las pruebas de ALT. En ensayos controlados de fase III de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguido de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con CU con una duración del período de control de entre 1 y 52 semanas, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el 1.5 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1.0 % de los pacientes tratados con el control. En los ensayos controlados de fase III de adalimumab (dosis inicial de 80 mg después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con Ps con una duración del período de control de entre 12 y 24 semanas, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el 1.8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 1.8 % de los pacientes tratados con el control. En los ensayos controlados con adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg semanales comenzando en la semana 4), en sujetos con HS con una duración del período de control de entre 12 y 16 semanas, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el 0.3 % de los sujetos tratados con adalimumab y en el 0.6 % de los sujetos tratados con el control. En los ensayos controlados con adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 seguidas de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis con una exposición de 165.4 PY y 119.8 AP en pacientes tratados con adalimumab y pacientes tratados con el control, respectivamente, se produjeron elevaciones de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el 2.4 % de los pacientes tratados con adalimumab y en el 2.4 % de los pacientes tratados con el control.

### Otras reacciones adversas

#### *Estudios clínicos sobre la artritis reumatoide*

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a adalimumab en 2468 pacientes, incluidos 2073 expuestos durante 6 meses, 1497 expuestos durante más de un año y 1380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV). Adalimumab se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo de hasta 36 meses de duración. La población tenía una edad media de 54 años, el 77 % eran mujeres, el 91 % eran de raza blanca y tenían artritis reumatoide activa de moderada a grave. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de adalimumab cada dos semanas [consulte Estudios clínicos (14.1)].

En la Tabla 1 se resumen las reacciones notificadas con una tasa de al menos el 5 % en pacientes tratados con adalimumab 40 mg cada dos semanas en comparación con placebo y con una incidencia superior a la del placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de reacciones adversas en la extensión abierta del segundo año fueron similares a los observados en la parte doble ciego de un año.

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

<b>Reacción adversa (término preferente)</b>	<b>40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas (N=705)</b>	<b>Placebo (N=690)</b>
<b>Respiratorias</b>		
Infección de las vías respiratorias altas	17 %	13 %
Sinusitis	11 %	9 %
Síndrome gripal	7 %	6 %
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	9 %	8 %
Dolor abdominal	7 %	4 %

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

Reacción adversa (término preferente)	40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas (N=705)	Placebo (N=690)
<b>Análisis de laboratorio*</b>		
Análisis de laboratorio anormal	8 %	7 %
Hipercolesterolemia	6 %	4 %
Hiperlipidemia	7 %	5 %
Hematuria	5 %	4 %
Aumento de la fosfatasa alcalina	5 %	3 %
<b>Otras</b>		
Dolor de cabeza	12 %	8 %
Erupción cutánea	12 %	6 %
Lesión accidental	10 %	8 %
Reacción en el lugar de inyección**	8 %	1 %
Dolor de espalda	6 %	4 %
Infección urinaria	8 %	5 %
Hipertensión	5 %	3 %

\* En los ensayos europeos, las anomalías en los análisis de laboratorio se notificaron como reacciones adversas.

\*\* No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.

#### *Reacciones adversas menos frecuentes en los estudios clínicos de artritis reumatoide*

Otras reacciones adversas serias poco frecuentes que no aparecen en las secciones Advertencias y precauciones o Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia inferior al 5 % en pacientes tratados con adalimumab en estudios de AR fueron las siguientes:

- Todo el cuerpo: dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico
- Sistema cardiovascular: arritmia, fibrilación auricular, dolor torácico, trastorno de la arteria coronaria, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia
- Sistema digestivo: colecistitis, colestiasis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos
- Sistema endocrino: trastorno paratiroideo
- Sistema hematológico y linfático: agranulocitosis, policitemia
- Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, curación anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico
- Sistema musculoesquelético: artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno articular, calambres musculares, miastenia, artritis pirogénica, sinovitis, trastorno tendinoso
- Neoplasia: adenoma
- Sistema nervioso: confusión, parestesia, hematoma subdural, temblor
- Sistema respiratorio: asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural
- Sentidos especiales: cataratas
- Trombosis: trombosis en la pierna
- Sistema urogenital: cistitis, cálculos renales, trastorno menstrual

## *Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil*

En general, las reacciones adversas en los pacientes tratados con adalimumab en los ensayos de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) (Estudios JIA-I y JIA-II) [*consulte Estudios clínicos (14.2)*] fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos [*consulte Advertencias y precauciones (5), Reacciones adversas (6)*]. En los párrafos siguientes se analizan los hallazgos importantes y las diferencias con respecto a los adultos.

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

En el Estudio JIA-I, el 45 % de los pacientes presentaron una infección mientras recibían adalimumab con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones notificados en pacientes tratados con adalimumab fueron, por lo general, similares a los observados con frecuencia en pacientes con AIJ poliarticular que no reciben tratamiento con bloqueadores del TNF. Al inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en esta población de pacientes tratados con adalimumab fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19 % y 16 %, respectivamente). Un evento adverso notificado con menos frecuencia en los pacientes que recibieron adalimumab fue el granuloma anular que no provocó la discontinuación del tratamiento con adalimumab.

En las primeras 48 semanas de tratamiento del Estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no serias en aproximadamente el 6 % de los pacientes, incluidas principalmente reacciones de hipersensibilidad alérgicas localizadas y erupción alérgica.

En el Estudio JIA-I, el 10 % de los pacientes tratados con adalimumab con anticuerpos antiADNbc negativos al inicio presentaron títulos positivos después de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

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

En el Estudio JIA-II, se estudió adalimumab en 32 pacientes que tenían entre 2 y <4 años de edad o 4 años de edad o más y <15 kg de peso con AIJ poliarticular. El perfil de seguridad de esta población de pacientes fue similar al observado en pacientes de 4 a 17 años con AIJ poliarticular.

En el Estudio JIA-II, el 78 % de los pacientes presentaron una infección mientras recibían adalimumab. Estas incluyeron nasofaringitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias altas, otitis media y fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada. Se observaron infecciones serias en el 9 % de los pacientes que recibieron adalimumab en el estudio e incluyeron caries dental, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, se observaron reacciones alérgicas no serias en el 6 % de los pacientes e incluyeron urticaria intermitente y erupción cutánea, que fueron todas de gravedad leve.

## *Estudios clínicos de artritis psoriásica y espondilitis anquilosante*

Adalimumab se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (APs) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo [consulte Estudios clínicos (14.3, 14.4)]. El perfil de seguridad de los pacientes con APs y EA tratados con adalimumab 40 mg cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en los pacientes con AR, en los estudios de adalimumab RA-I a RA-IV.

#### *Estudios clínicos de la enfermedad de Crohn*

*Adultos:* el perfil de seguridad de adalimumab en 1478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn de cuatro estudios de extensión controlados con placebo y dos estudios de extensión abiertos [consulte Estudios clínicos (14.5)] fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

*Pacientes pediátricos de 6 a 17 años:* el perfil de seguridad de adalimumab en 192 pacientes pediátricos de un estudio doble ciego (Estudio PCD-I) y un estudio de extensión abierto [consulte Estudios Clínicos (14.6)] fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.

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

Un total del 67 % de los niños presentaron una infección mientras recibían adalimumab en el Estudio PCD-I. Estos incluyeron infección de las vías respiratorias altas y nasofaringitis.

Un total del 5 % de los niños presentaron una infección seria mientras recibían adalimumab en el Estudio PCD-I. Estos incluyeron infección viral, sepsis (catéter) relacionada con el dispositivo, gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-I, se observaron reacciones alérgicas en el 5 % de los niños, que no fueron serias y fueron principalmente reacciones localizadas.

#### *Estudios clínicos sobre la colitis ulcerosa*

*Adultos:* el perfil de seguridad de adalimumab en 1010 pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) de dos estudios controlados con placebo y un estudio de extensión abierto [consulte Estudios Clínicos (14.7)] fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

#### *Estudios clínicos sobre la psoriasis en placas*

Adalimumab se ha estudiado en 1696 sujetos con psoriasis en placas (Ps) en estudios de extensión abiertos y controlados con placebo [consulte Estudios clínicos (14.8)]. El perfil de seguridad de los sujetos con Ps tratados con adalimumab fue similar al observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con psoriasis, los sujetos tratados con adalimumab tuvieron una mayor incidencia de artralgia en comparación con los controles (3 % frente a 1 %).

#### *Estudios clínicos de hidradenitis supurativa*

Adalimumab se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto [consulte Estudios Clínicos (14.9)]. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Se documentó exacerbación de la HS, definida como un aumento  $\geq 25$  % con respecto al inicio en los abscesos y los recuentos de nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales, en 22 (22 %) de los 100 sujetos que fueron retirados del tratamiento con adalimumab después del punto temporal principal de eficacia en dos estudios.

### *Estudios clínicos sobre uveítis*

Adalimumab se ha estudiado en 464 pacientes adultos con uveítis (UV) en estudios de extensión abiertos y controlados con placebo [*consulte Estudios clínicos (14.10)*]. El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con adalimumab fue similar al observado en pacientes con AR.

## **6.2 Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse influida por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de adalimumab puede ser engañosa.

Hay dos análisis que se han utilizado para medir los anticuerpos antiadalimumab. Con el ensayo de inmunoadsorción enzimática (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), los anticuerpos contra el adalimumab solo se podían detectar cuando las concentraciones séricas de adalimumab eran  $< 2$   $\mu\text{g/ml}$ . El ensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence, ECL) puede detectar títulos de anticuerpos antiadalimumab independientemente de las concentraciones de adalimumab en las muestras de suero. La incidencia del desarrollo de anticuerpos antiadalimumab (AAA) en pacientes tratados con adalimumab se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2. Desarrollo de anticuerpos antiadalimumab determinado por el ensayo ELISA y de ECL en pacientes tratados con adalimumab**

Indicaciones		Duración del estudio	Incidencia de anticuerpos antiadalimumab mediante ELISA (n/N)		Incidencia de anticuerpos antiadalimumab mediante ensayo de ECL (n/N)
			En todos los pacientes que recibieron adalimumab	En pacientes con concentraciones séricas de adalimumab <2 µg/ml	
Artritis reumatoide <sup>a</sup>		De 6 a 12 meses	5 % (58/1062)	NR	NA
Artritis idiopática juvenil (AIJ)	De 4 a 17 años <sup>b</sup>	48 semanas	16 % (27/171)	NR	NA
	De 2 a 4 años de edad o ≥4 años de edad y con un peso <15 kg	24 semanas	7 % (1/15) <sup>c</sup>	NR	NA
Artritis psoriásica <sup>d</sup>		48 semanas <sup>e</sup>	13 % (24/178)	NR	NA
Espondilitis anquilosante		24 semanas	9 % (16/185)	NR	NA
Enfermedad de Crohn en adultos		56 semanas	3 % (7/269)	8 % (7/86)	NA
Enfermedad de Crohn pediátrica		52 semanas	3 % (6/182)	10 % (6/58)	NA
Colitis ulcerosa en adultos		52 semanas	5 % (19/360)	21 % (19/92)	NA
Psoriasis en placas <sup>f</sup>		Hasta 52 semanas <sup>g</sup>	8 % (77/920)	21 % (77/372)	NA
Hidradenitis supurativa		36 semanas	7 % (30/461)	28 % (58/207) <sup>h</sup>	61 % (272/445) <sup>i</sup>
Uveítis no infecciosa		52 semanas	5 % (12/249)	21 % (12/57)	40 % (99/249) <sup>j</sup>

n: cantidad de pacientes con anticuerpos antiadalimumab; NR: no reportado; NA: no aplica (no realizado).

- <sup>a</sup> En los pacientes que recibieron metotrexato (MTX) concomitante, la incidencia de anticuerpos antiadalimumab fue del 1 % en comparación con el 12 % con adalimumab en monoterapia.
- <sup>b</sup> En los pacientes que recibieron MTX concomitante, la incidencia de anticuerpos antiadalimumab fue del 6 % en comparación con el 26 % con adalimumab en monoterapia.
- <sup>c</sup> Este paciente recibió MTX concomitante.
- <sup>d</sup> En los pacientes que recibieron MTX concomitante, la incidencia del desarrollo de anticuerpos fue del 7 % en comparación con el 1 % en la AR.
- <sup>e</sup> Sujetos inscritos después de completar 2 estudios previos de 24 semanas o 12 semanas de tratamientos.
- <sup>f</sup> En los pacientes con psoriasis en placas que recibieron adalimumab en monoterapia y posteriormente se retiraron del tratamiento, la tasa de anticuerpos contra adalimumab después del retratamiento fue similar a la tasa observada antes del retiro.
- <sup>g</sup> Un estudio de fase II de 12 semanas y un estudio de fase III de 52 semanas.
- <sup>h</sup> Entre los sujetos de los 2 estudios de fase III que interrumpieron el tratamiento con adalimumab durante un máximo de 24 semanas y en los que los niveles séricos de adalimumab disminuyeron posteriormente a <2 µg/ml (aproximadamente el 22 % del total de sujetos estudiados).
- <sup>i</sup> No se observó ninguna asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la seguridad.
- <sup>j</sup> No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

*Artritis reumatoide y artritis psoriásica:* Los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III se analizaron en múltiples puntos temporales para detectar la presencia de anticuerpos contra adalimumab utilizando el ELISA durante el período de 6 a 12 meses. No se observó ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden desarrollar anticuerpos con más frecuencia que los que reciben una dosis semanal. En los

pacientes que recibieron la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas como monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes positivos para anticuerpos que entre los pacientes negativos para anticuerpos. Se desconoce la inmunogenicidad a largo plazo de los productos de adalimumab.

### 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de productos de adalimumab posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a los productos de adalimumab.

- Trastornos gastrointestinales: diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, incluidas las perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia
- Trastornos hepato biliares: insuficiencia hepática, hepatitis
- Trastornos del sistema inmunitario: sarcoidosis
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
- Trastornos del sistema nervioso: trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
- Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar
- Reacciones cutáneas: síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, psoriasis nueva o que empeora (todos los subtipos, incluidos pustular y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea liquenoide
- Trastornos vasculares: vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Metotrexato

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que toman metotrexato (MTX) de forma concomitante. Aunque MTX redujo la depuración aparente de adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de ABRILADA o MTX [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### 7.2 Medicamentos biológicos

En estudios clínicos en pacientes con AR, se ha observado un aumento del riesgo de infecciones serias con la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin beneficio añadido; por lo tanto, no se recomienda el uso de ABRILADA con abatacept o anakinra en pacientes con AR [*consulte Advertencias y precauciones (5.7, 5.11)*]. También se ha observado una mayor tasa de infecciones serias en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No se dispone de información suficiente sobre el uso concomitante de ABRILADA y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, la APs, la EA, la EC, la CU, la Ps, la HS y la UV. No se recomienda la administración concomitante de ABRILADA con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF en función del posible aumento del riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

### 7.3 Vacunas con microbios vivos

Evite el uso de vacunas con microbios vivos con ABRILADA [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

### 7.4 Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 puede verse suprimida por el aumento de las concentraciones de citocinas (p. ej., TNF $\alpha$ , IL-6) durante la inflamación crónica. Es posible que los productos que antagonizan la actividad de las citocinas, como los productos de adalimumab, influyan en la formación de enzimas CYP450. Al inicio o discontinuación de ABRILADA en pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda el monitoreo del efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina) y se puede ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

Los estudios disponibles con el uso de adalimumab durante el embarazo no establecen una asociación fiable entre adalimumab y los principales defectos congénitos. Se dispone de datos clínicos de la Organización de Especialistas en Información de Teratología (Organization of Teratology Information Specialists, OTIS)/el Registro de Embarazos de MotherToBaby en mujeres embarazadas con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab. Los resultados del registro mostraron una tasa del 10 % para los defectos congénitos importantes con el uso de adalimumab en el primer trimestre en mujeres embarazadas con AR o EC y una tasa del 7.5 % para los defectos congénitos importantes en la cohorte de comparación emparejada por la enfermedad. La falta de patrón de defectos congénitos importantes es tranquilizadora y las diferencias entre los grupos de exposición pueden haber afectado a la aparición de defectos congénitos (*consulte Datos*).

Adalimumab se transfiere activamente a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y puede afectar a la respuesta inmune en el bebé expuesto *in utero* (*consulte Consideraciones clínicas*). En un estudio de desarrollo perinatal embriofetal realizado en monos cynomolgus, no se observaron daños ni malformaciones fetales con la administración intravenosa de adalimumab durante la organogénesis y posteriormente en la gestación, a dosis que produjeron exposiciones de hasta aproximadamente 373 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 40 mg por vía subcutánea sin metotrexato (*consulte datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad*

Los datos publicados indican que el riesgo de desenlaces adversos de embarazos en mujeres con AR o enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia a un aumento de la actividad de la enfermedad. Los resultados

adversos del embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), el bajo peso al nacer (menos de 2500 g) en bebés y la edad gestacional reducida en el momento del nacimiento.

### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

Los anticuerpos monoclonales se transportan cada vez más a través de la placenta a medida que avanza el embarazo, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre (*consulte Datos*). Se deben considerar los riesgos y los beneficios antes de administrar vacunas con microbios vivos o vacunas con microbios vivos atenuadas a bebés expuestos a productos de adalimumab *en el útero* [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

### Datos

#### *Datos de humanos*

Un registro de cohorte prospectiva de exposición durante el embarazo realizado por OTIS/MotherToBaby en EE. UU. y Canadá entre 2004 y 2016 comparó el riesgo de defectos congénitos importantes en bebés nacidos vivos de 221 mujeres (69 AR, 152 EC) tratadas con adalimumab durante el primer trimestre y 106 mujeres (74 AR, 32 EC) no tratadas con adalimumab.

La proporción de defectos congénitos importantes entre los bebés nacidos vivos en las cohortes tratadas con adalimumab y sin tratar fue del 10 % (8.7 % de AR, 10.5 % de EC) y del 7.5 % (6.8 % de AR, 9.4 % de EC), respectivamente. La falta de patrón de defectos congénitos importantes es tranquilizadora y las diferencias entre los grupos de exposición pueden haber afectado a la aparición de defectos congénitos. Este estudio no puede establecer de forma fiable si existe una asociación entre adalimumab y los principales defectos congénitos debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el pequeño tamaño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado.

En un estudio clínico independiente realizado en diez mujeres embarazadas con EII tratadas con adalimumab, se midieron las concentraciones de adalimumab en suero materno, así como en sangre del cordón umbilical (n=10) y suero del bebé (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 sangre de cordón umbilical, 4.28 µg/ml a 17.7 µg/ml en suero del bebé y 0 µg/ml a 16.1 µg/ml en suero materno. En todos los casos excepto en uno, la concentración en sangre del cordón umbilical de adalimumab era superior a la concentración en suero materno, lo que sugiere que adalimumab atraviesa activamente la placenta. Además, un bebé presentó concentraciones séricas en cada uno de los siguientes casos: 6 semanas (1.94 µg/ml), 7 semanas (1.31 µg/ml), 8 semanas (0.93 µg/ml) y 11 semanas (0.53 µg/ml), lo que sugiere que se puede detectar adalimumab en el suero de los bebés expuestos *in utero* durante al menos 3 meses desde el nacimiento.

#### *Datos en animales*

En un estudio de desarrollo perinatal embriofetal, monos cynomolgus embarazadas recibieron adalimumab desde los días de gestación 20 a 97 a dosis que produjeron exposiciones de hasta 373 veces la DMRH sin metotrexato (según el AUC con dosis i.v. maternas de hasta 100 mg/kg/semana). Adalimumab no provocó daños a los fetos ni malformaciones.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

Los datos limitados de los informes de casos publicados describen la presencia de adalimumab en la leche materna a dosis en bebés del 0.1 % al 1 % de la concentración sérica materna. Los datos publicados sugieren que se espera que la exposición sistémica a un bebé sea baja porque adalimumab es una molécula grande y se degrada en el tubo digestivo. Sin embargo, se desconocen los efectos de la exposición local en el tracto digestivo. No hay informes de efectos adversos de los productos de adalimumab en el bebé ni de efectos en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ABRILADA y cualquier posible efecto adverso en el lactante por el uso de ABRILADA o la afección materna subyacente.

## 8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de ABRILADA para lo siguiente:

- reducir los signos y los síntomas de la AIJ poliarticular activa de moderada a grave en pacientes pediátricos de 2 años de edad o más.
- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos de 6 años de edad o más.

Las evaluaciones pediátricas de ABRILADA demuestran que ABRILADA es seguro y eficaz para pacientes pediátricos en indicaciones para las que Humira (adalimumab) está aprobado. Sin embargo, ABRILADA no está aprobado para dichas indicaciones debido a la exclusividad de comercialización de Humira (adalimumab).

Debido a su inhibición del TNF- $\alpha$ , los productos de adalimumab administrados durante el embarazo podrían afectar a la respuesta inmune en recién nacidos y bebés expuestos *in utero*. Los datos de ocho bebés expuestos a adalimumab *in utero* sugieren que adalimumab atraviesa la placenta [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Se desconoce la importancia clínica de las concentraciones elevadas de adalimumab en bebés. Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas con microbios vivos o vacunas con microbios vivos atenuadas en bebés expuestos. Se deben considerar los riesgos y los beneficios antes de vacunar a los bebés expuestos (con vacunas con microbios vivos o vacunas con microbios vivos atenuadas).

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de linfoma, incluido linfoma hepatoesplénico de células T y otras neoplasias malignas, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF, incluidos productos de adalimumab [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Artritis idiopática juvenil

En el Estudio JIA-I, se demostró que adalimumab reduce los signos y los síntomas de la AIJ poliarticular activa en pacientes de 4 a 17 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14.2)*]. En el Estudio JIA-II, el perfil de seguridad de los pacientes de 2 a <4 años de edad fue similar al perfil de seguridad de los pacientes de 4 a 17 años de edad con AIJ poliarticular [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Los productos de adalimumab no se han estudiado en pacientes con AIJ poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con un peso inferior a 10 kg.

La seguridad de adalimumab en los pacientes de los ensayos de AIJ poliarticular fue, por lo general, similar a la observada en adultos con ciertas excepciones [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de los productos de adalimumab en pacientes pediátricos con AIJ de menos de 2 años de edad.

### Enfermedad de Crohn pediátrica

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de los productos de adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos de 6 años de edad o más. El uso de productos con adalimumab para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos adicionales de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración de dos concentraciones de dosis de adalimumab en 192 pacientes pediátricos (de 6 años a 17 años de edad) [*consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.2, 12.3), Estudios clínicos (14.6)*]. El perfil de reacciones adversas en pacientes de 6 a 17 años de edad fue similar al de los adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de los productos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn menores de 6 años de edad.

### **8.5 Uso geriátrico**

Un total de 519 pacientes con AR de 65 años o más, incluidos 107 pacientes de 75 años o más, recibieron adalimumab en los estudios clínicos RA-I a IV. No se observó ninguna diferencia general en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. La frecuencia de infecciones serias y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con adalimumab de 65 años de edad o más fue superior a la de los menores de 65 años de edad. Considere los beneficios y riesgos de ABRILADA en pacientes de 65 años de edad o más. En los pacientes tratados con ABRILADA, monitoree cuidadosamente la aparición de infección o neoplasia maligna [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

### **10 SOBREDOSIS**

Se han administrado dosis de hasta 10 mg/kg a pacientes en ensayos clínicos sin evidencia de toxicidades limitantes de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones o efectos adversos e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

### **11 DESCRIPCIÓN**

Adalimumab-afzb es un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF). Adalimumab-afzb es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante con regiones variables de cadena pesada y ligera derivadas de humanos y regiones constantes IgG1:k humanas. Adalimumab-afzb se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino y se purifica mediante un proceso que incluye pasos específicos de inactivación y eliminación virales. Consta de 1330 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kilodaltons.

La inyección de ABRILADA (adalimumab-afzb) se suministra como una solución estéril sin conservantes para administración subcutánea. El fármaco se suministra como una pluma precargada de dosis única (pluma ABRILADA), como una jeringa de vidrio precargada de dosis única de 1 ml o como un vial de uso institucional de dosis única. Dentro de la pluma hay una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una dosis única. La solución de ABRILADA es transparente y de incolora a marrón muy claro, con un pH de aproximadamente 5.5.

Cada jeringa precargada de 40 mg/0.8 ml, pluma precargada o vial de uso institucional de dosis única administra 0.8 ml (40 mg) de medicamento. Cada 0.8 ml de ABRILADA contiene adalimumab-afzb (40 mg), edetato disódico dihidrato (0.04 mg), L-histidina (0.63 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2.51 mg), L-metionina (0.16 mg), polisorbato 80 (0.16 mg), sacarosa (68 mg) y agua para inyección, USP.

Cada jeringa precargada de 20 mg/0.4 ml administra 0.4 ml (20 mg) de medicamento. Cada 0.4 ml de ABRILADA contienen adalimumab-afzb (20 mg), edetato disódico dihidrato (0.02 mg), L-histidina (0.314 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (1.253 mg), L-metionina (0.08 mg), polisorbato 80 (0.08 mg), sacarosa (34 mg) y agua para inyección, USP.

Cada jeringa precargada de 10 mg/0.2 ml administra 0.2 ml (10 mg) de medicamento. Cada 0.2 ml de ABRILADA contiene adalimumab-afzb (10 mg), edetato disódico dihidrato (0.01 mg), L-histidina (0.157 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (0.626 mg), L-metionina (0.04 mg), polisorbato 80 (0.04 mg), sacarosa (17 mg) y agua para inyección, USP.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

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

Los productos de adalimumab también modulan las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el TNF, incluidos los cambios en las concentraciones de las moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con una  $IC_{50}$  de  $1-2 \times 10^{-10}M$ ).

### **12.2 Farmacodinámica**

Después del tratamiento con adalimumab, se observó una disminución de las concentraciones de reactantes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva [PCR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]) y citocinas séricas (IL-6) en comparación con el inicio en pacientes con artritis reumatoide. También se observó una disminución de las concentraciones de proteína C-reativa (PCR) en pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidradenitis supurativa. Las concentraciones séricas de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que producen remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron después de la administración de adalimumab.

### **12.3 Farmacocinética**

La farmacocinética de adalimumab fue lineal en el rango de dosis de 0.5 mg/kg a 10 mg/kg tras la administración de una única dosis intravenosa (los productos de adalimumab no están aprobados para uso intravenoso). Después de 20, 40 y 80 mg cada dos semanas y cada semana por vía subcutánea, la media de las concentraciones séricas mínimas de adalimumab en equilibrio estacionario aumentó de forma aproximadamente proporcional con la dosis en pacientes con AR. La semivida terminal media fue de aproximadamente 2 semanas, y osciló entre 10 y 20 días entre los estudios. Los sujetos sanos y los pacientes con AR mostraron una farmacocinética de adalimumab similar.

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

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de adalimumab tras una única dosis subcutánea de 40 mg fue del 64 %. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima fue de 5.5 días ( $131 \pm 56$  horas) y la concentración sérica máxima fue de  $4.7 \pm 1.6$  µg/ml en sujetos sanos tras la administración subcutánea única de adalimumab 40 mg.

### Distribución

El volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) osciló entre 4.7 y 6.0 l tras la administración intravenosa de dosis que oscilaban entre 0.25 y 10 mg/kg en pacientes con AR.

### Eliminación

La farmacocinética de dosis única de adalimumab en pacientes con AR se determinó en varios estudios con dosis intravenosas que oscilaban entre 0.25 y 10 mg/kg. La depuración sistémica de adalimumab es de aproximadamente 12 ml/h. En estudios a largo plazo con dosis de más de dos años, no hubo evidencia de cambios en la depuración a lo largo del tiempo en los pacientes con AR.

### Población de pacientes

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

*Artritis psoriásica:* en los pacientes que recibieron 40 mg cada dos semanas, las concentraciones medias mínimas en equilibrio estacionario de adalimumab fueron de 6 a 10 µg/ml y de 8.5 a 12 µg/ml, con y sin tratamiento concomitante con MTX, respectivamente.

*Psoriasis en placas:* la concentración mínima media en equilibrio estacionario de adalimumab fue de aproximadamente 5 a 6 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas.

*Uveítis en adultos:* la concentración media en equilibrio estacionario de adalimumab fue de aproximadamente 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas.

*Hidradenitis supurativa en adultos:* las concentraciones mínimas de adalimumab fueron de aproximadamente 7 a 8 µg/ml en las semanas 2 y 4, respectivamente, después de recibir 160 mg en la semana 0, seguidos de 80 mg en la semana 2. Las concentraciones mínimas medias en equilibrio estacionario en la semana 12 hasta la semana 36 fueron de aproximadamente 7 a 11 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg cada semana.

*Enfermedad de Crohn en adultos:* las concentraciones mínimas medias de adalimumab fueron de aproximadamente 12 µg/ml en la semana 2 y la semana 4 después de recibir 160 mg en la semana 0, seguidos de 80 mg en la semana 2. Las concentraciones mínimas medias en equilibrio estacionario fueron de 7 µg/ml en las semanas 24 y la semana 56 durante el tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas.

*Colitis ulcerosa en adultos:* las concentraciones mínimas medias de adalimumab fueron de aproximadamente 12 µg/ml en la semana 2 y la semana 4 después de recibir 160 mg en la semana 0, seguidos de 80 mg en la semana 2. Las concentraciones mínimas medias en equilibrio estacionario fueron de aproximadamente 8 µg/ml y 15 µg/ml en la semana 52 después de recibir una dosis de adalimumab 40 mg cada dos semanas y 40 mg cada semana, respectivamente.

#### Efectos de los anticuerpos antifármaco sobre la farmacocinética

*Artritis reumatoide:* se identificó una tendencia hacia una mayor depuración aparente de adalimumab en presencia de anticuerpos antiadalimumab.

*Hidradenitis supurativa:* en sujetos con HS de moderada a grave, los anticuerpos contra adalimumab se asociaron a concentraciones séricas reducidas de adalimumab. En general, el grado de reducción de las concentraciones séricas de adalimumab es mayor con el aumento de los títulos de anticuerpos contra adalimumab.

#### Poblaciones específicas

*Pacientes geriátricos:* se observó una menor depuración con el aumento de la edad en pacientes con AR de 40 a >75 años.

*Pacientes pediátricos:*

#### Artritis idiopática juvenil:

- De 4 años a 17 años de edad: las concentraciones mínimas medias de adalimumab en equilibrio estacionario fueron de 6.8 µg/ml y 10.9 µg/ml en pacientes que pesaban <30 kg que recibían 20 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o con MTX concomitante, respectivamente. Las concentraciones mínimas medias de adalimumab en equilibrio estacionario fueron de 6.6 µg/ml y 8.1 µg/ml en pacientes que pesaban ≥30 kg que recibían 40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o con tratamiento concomitante con MTX, respectivamente.
- De 2 años a <4 años de edad o 4 años de edad o más pesando <15 kg: las concentraciones mínimas medias de adalimumab en equilibrio estacionario fueron de 6.0 µg/ml y 7.9 µg/ml en pacientes que recibieron adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con tratamiento concomitante con MTX, respectivamente.

*Enfermedad de Crohn pediátrica:* las concentraciones medias ± desviación estándar (standard deviation, SD) de adalimumab fueron de 15.7 ± 6.5 µg/ml en la semana 4 tras 160 mg en la semana 0 y de 80 mg en la semana 2, y de 10.5 ± 6.0 µg/ml en la semana 52 tras la administración de 40 mg cada dos semanas en pacientes con un peso ≥40 kg. La media ± SD de adalimumab fue de 10.6 ± 6.1 µg/ml en la semana 4 tras la administración de 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, y de 6.9 ± 3.6 µg/ml en la semana 52 tras la administración de 20 mg cada dos semanas en pacientes que pesaban <40 kg.

*Pacientes de ambos sexos:* no se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo tras la corrección del peso corporal de un paciente. Los sujetos sanos y los pacientes con AR mostraron una farmacocinética de adalimumab similar.

*Pacientes con insuficiencia renal o hepática:* no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

*Concentraciones de factor reumatoide o PCR:* se predijeron aumentos menores en la depuración aparente en los pacientes con AR que recibían dosis inferiores a la dosis recomendada y en los pacientes con AR con concentraciones elevadas de factor reumatoide o PCR. Es poco probable que estos aumentos sean clínicamente importantes.

#### Estudios de interacción farmacológica:

*Metotrexato:* el MTX redujo la depuración aparente de adalimumab después de la administración de dosis únicas y múltiples en un 29 % y un 44 %, respectivamente, en pacientes con AR [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

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

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Artritis reumatoide**

La eficacia y la seguridad de adalimumab se evaluaron en cinco estudios aleatorizados y doble ciego en pacientes  $\geq 18$  años de edad con artritis reumatoide (AR) activa diagnosticada según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR). Los pacientes presentaban al menos 6 articulaciones inflamadas y 9 articulaciones sensibles.

Adalimumab se administró por vía subcutánea en combinación con metotrexato (MTX) (12.5 a 25 mg, Estudios RA-I, RA-III y RA-V) o como monoterapia (Estudios RA-II y RA-V) o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (Estudio RA-IV).

En el Estudio RA-I se evaluó a 271 pacientes que no habían respondido a la terapia con al menos uno, pero no más de cuatro FARME, y que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 20, 40 u 80 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

En el Estudio RA-II se evaluó a 544 pacientes que no habían respondido a la terapia con al menos un FARME. Se administraron dosis de placebo de 20 o 40 mg de adalimumab en monoterapia cada dos semanas o semanalmente durante 26 semanas.

En el Estudio RA-III se evaluó a 619 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX. Los pacientes recibieron placebo, 40 mg de adalimumab cada dos semanas con inyecciones de placebo en semanas alternas, o 20 mg de adalimumab semanales durante un máximo de 52 semanas. El Estudio RA-III tenía un criterio de valoración principal adicional a las 52 semanas de inhibición de la progresión de la enfermedad (detectado mediante los resultados de los rayos X). Tras finalizar las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de adalimumab cada dos semanas durante un máximo de 5 años.

En el Estudio RA-IV se evaluó la seguridad en 636 pacientes sin tratamiento previo con FARME previamente o a los que se les permitió continuar con su terapia reumatológica preexistente, siempre que la terapia fuera

estable durante un mínimo de 28 días. Se aleatorizó a los pacientes a 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

El Estudio RA-V evaluó a 799 pacientes con AR activa de moderada a grave de menos de 3 años de duración que tenían  $\geq 18$  años y sin tratamiento previo con MTX. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir MTX (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8), adalimumab 40 mg cada dos semanas o la terapia combinada adalimumab/MTX durante 104 semanas. Se evaluó a los pacientes en busca de signos y síntomas, y en busca de progresión radiográfica del daño articular. La mediana de la duración de la enfermedad entre los pacientes inscritos en el estudio fue de 5 meses. La mediana de la dosis de MTX alcanzada fue de 20 mg.

### Respuesta clínica

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

**Tabla 3. Respuestas ACR en los Estudios RA-II y RA-III (porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Estudio RA-II Monoterapia (26 semanas)			Estudio RA-III Combinación de metotrexato (24 y 52 semanas)	
	Placebo N=110	Adalimumab 40 mg Cada dos semanas N=113	Adalimumab 40 mg Semanalmente N=103	Placebo/ MTX N=200	Adalimumab/MTX 40 mg Cada dos semanas N=207
<b>ACR20</b>					
Mes 6	19 %	46 %*	53 %*	30 %	63 %*
Mes 12	NA	NA	NA	24 %	59 %*
<b>ACR50</b>					
Mes 6	8 %	22 %*	35 %*	10 %	39 %*
Mes 12	NA	NA	NA	10 %	42 %*
<b>ACR70</b>					
Mes 6	2 %	12 %*	18 %*	3 %	21 %*
Mes 12	NA	NA	NA	5 %	23 %*

\* p <0.01, adalimumab frente a placebo.

Los resultados del Estudio RA-I fueron similares a los del Estudio RA-III; los pacientes que recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas en el Estudio RA-I también alcanzaron tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70 del 65 %, 52 % y 24 %, respectivamente, en comparación con las respuestas al placebo del 13 %, 7 % y 3 %, respectivamente, a los 6 meses (p <0.01).

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

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

Parámetro (mediana)	Estudio RA-II				Estudio RA-III			
	Placebo N=110		Adalimumab <sup>a</sup> N=113		Placebo/MTX N=200		Adalimumab <sup>a</sup> /MTX N=207	
	Inicio	Sem. 26	Inicio	Sem. 26	Inicio	Sem. 24	Inicio	Sem. 24
Cantidad de articulaciones dolorosas (0-68)	35	26	31	16*	26	15	24	8*
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	19	16	18	10*	17	11	18	5*
Evaluación global del médico <sup>b</sup>	7.0	6.1	6.6	3.7*	6.3	3.5	6.5	2.0*
Evaluación global del paciente <sup>b</sup>	7.5	6.3	7.5	4.5*	5.4	3.9	5.2	2.0*
Dolor <sup>b</sup>	7.3	6.1	7.3	4.1*	6.0	3.8	5.8	2.1*
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>c</sup>	2.0	1.9	1.9	1.5*	1.5	1.3	1.5	0.8*
PCR (mg/dl)	3.9	4.3	4.6	1.8*	1.0	0.9	1.0	0.4*

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

<sup>b</sup> Escala visual analógica; 0=mejor, 10=peor.

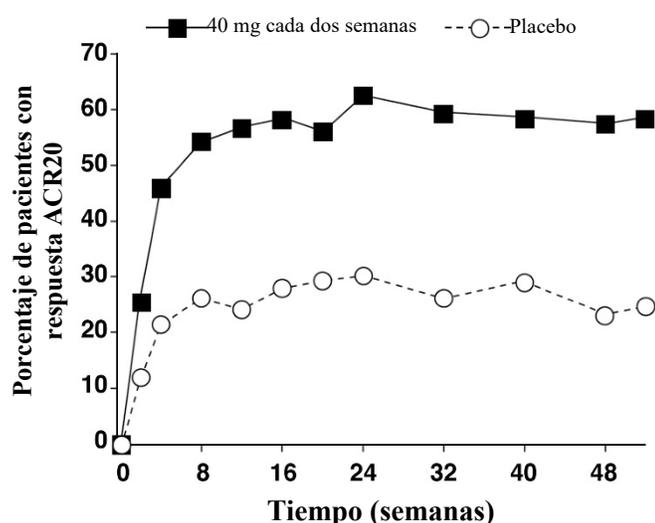
<sup>c</sup> Índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud; 0=mejor, 3=peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener la higiene y mantener la actividad diaria.

\* p < 0.001, adalimumab frente a placebo, en función del cambio medio desde el inicio.

El curso temporal de la respuesta ACR 20 para el Estudio RA-III se muestra en la Figura 1.

En el Estudio RA-III, el 85 % de los pacientes con respuestas ACR 20 en la semana 24 mantuvo la respuesta a las 52 semanas. El curso temporal de la respuesta ACR 20 para el Estudio RA-I y el Estudio RA-II fueron similares.

**Figura 1. Respuestas ACR 20 del Estudio RA-III a lo largo de 52 semanas**



En el Estudio RA-IV, el 53 % de los pacientes tratados con adalimumab 40 mg cada dos semanas más el estándar de atención tuvo una respuesta ACR 20 en la semana 24 en comparación con el 35 % con placebo más el estándar de atención ( $p < 0.001$ ). No se observaron reacciones adversas únicas relacionadas con la combinación de adalimumab y otros FARME.

En el Estudio RA-V con pacientes sin tratamiento previo con MTX con AR de inicio reciente, el tratamiento combinado con adalimumab más MTX produjo mayores porcentajes de pacientes que lograron respuestas ACR que MTX en monoterapia o adalimumab en monoterapia en la semana 52, y las respuestas se mantuvieron en la semana 104 (consulte la Tabla 5).

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

<b>Respuesta</b>	<b>MTX<sup>b</sup> N=257</b>	<b>Adalimumab<sup>c</sup> N=274</b>	<b>Adalimumab/MTX N=268</b>
<b>ACR20</b>			
Semana 52	63 %	54 %	73 %
Semana 104	56 %	49 %	69 %
<b>ACR50</b>			
Semana 52	46 %	41 %	62 %
Semana 104	43 %	37 %	59 %
<b>ACR70</b>			
Semana 52	27 %	26 %	46 %
Semana 104	28 %	28 %	47 %
<b>Respuesta clínica importante<sup>a</sup></b>	28 %	25 %	49 %

<sup>a</sup> La respuesta clínica importante se define como lograr una respuesta ACR70 durante un período continuo de seis meses.

<sup>b</sup>  $p < 0.05$ , adalimumab/MTX frente a MTX para ACR 20;  $p < 0.001$ , adalimumab/MTX frente a MTX para ACR 50 y 70, y respuesta clínica importante.

<sup>c</sup>  $p < 0.001$ , adalimumab/MTX frente a adalimumab.

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

### Respuesta radiográfica

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

**Tabla 6. Cambios medios radiográficos a lo largo de 12 meses en el Estudio RA-III**

	<b>Placebo/MTX</b>	<b>Adalimumab/MTX 40 mg cada dos semanas</b>	<b>Placebo/MTX Adalimumab/MTX (intervalo de confianza del 95 %*)</b>	<b>Valor de p**</b>
Puntuación total de Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001
Puntuación de erosión	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001

Puntuación JSN	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002
----------------	-----	-----	----------------	-------

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

\*\* Basado en el análisis de rangos.

En la extensión abierta del Estudio RA-III, el 77 % de los pacientes originales tratados con cualquier dosis de adalimumab se evaluaron radiográficamente a los 2 años. Los pacientes mantuvieron la inhibición del daño estructural, medida por la TSS. El cincuenta y cuatro por ciento no presentó progresión del daño estructural, tal como se define por un cambio en la TSS de cero o menos. El cincuenta y cinco por ciento (55 %) de los pacientes tratados originalmente con 40 mg de adalimumab cada dos semanas se han evaluado radiográficamente a los 5 años. Los pacientes habían continuado con la inhibición del daño estructural, y el 50 % no mostraba progresión del daño estructural definido por un cambio en la TSS de cero o menos.

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

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

		MTX <sup>a</sup> N=257	Adalimumab <sup>a,b</sup> N=274	Adalimumab/MTX N=268
52 semanas	Puntuación total de Sharp	5.7 (4.2, 7.3)	3.0 (1.7; 4.3)	1.3 (0.5; 2.1)
	Puntuación de erosión	3.7 (2.7; 4.8)	1.7 (1.0, 2.4)	0.8 (0.4, 1.2)
	Puntuación JSN	2.0 (1.2; 2.8)	1.3 (0.5; 2.1)	0.5 (0.0; 1.0)
104 semanas	Puntuación total de Sharp	10.4 (7.7, 13.2)	5.5 (3.6, 7.4)	1.9 (0.9, 2.9)
	Puntuación de erosión	6.4 (4.6, 8.2)	3.0 (2.0; 4.0)	1.0 (0.4, 1.6)
	Puntuación JSN	4.1 (2.7; 5.4)	2.6 (1.5, 3.7)	0.9 (0.3, 1.5)

\* media (intervalo de confianza del 95 %).

<sup>a</sup> p <0.001, adalimumab/MTX frente a MTX a las 52 y 104 semanas y para adalimumab/MTX frente a adalimumab a las 104 semanas.

<sup>b</sup> p <0.01, para adalimumab/MTX frente a adalimumab a las 52 semanas.

### Respuesta de la función física

En los Estudios RA-I a IV, adalimumab mostró una mejora significativamente mayor que el placebo en el índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI) desde el inicio hasta el final del estudio, y una mejora significativamente mayor que el placebo en los resultados de salud evaluados mediante el Cuestionario de salud abreviado (Short Form Health Survey, SF 36). Se observó mejora tanto en el resumen de componentes físicos (Physical Component Summary, PCS) como en el resumen de componentes mentales (Mental Component Summary, MCS).

En el Estudio RA-III, la mejora media (CI del 95 %) en HAQ-DI con respecto al inicio en la semana 52 fue de 0.60 (0.55, 0.65) en los pacientes tratados con adalimumab y de 0.25 (0.17, 0.33) en los pacientes tratados con placebo/MTX (p <0.001). El 63 % de los pacientes tratados con adalimumab lograron una mejora de 0.5 o superior en HAQ-DI en la semana 52 en la parte doble ciego del estudio. El 82 % de estos pacientes mantuvo esa mejora hasta la semana 104 y una proporción similar de pacientes mantuvo esta respuesta hasta la semana 260 (5 años) de tratamiento abierto. La mejora media del SF-36 se mantuvo hasta el final de la medición en la semana 156 (3 años).

En el Estudio RA-V, el HAQ-DI y el componente físico del SF-36 mostraron una mayor mejora ( $p < 0.001$ ) para el grupo de terapia combinada de adalimumab/MTX frente a la monoterapia con MTX o la monoterapia con adalimumab en la semana 52, que se mantuvo hasta la semana 104.

## 14.2 Artritis idiopática juvenil

La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en dos estudios (Estudios JIA-I y JIA-II) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular activa.

### Estudio JIA-I

La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, de retiro, doble ciego y de grupos paralelos en 171 pacientes de 4 a 17 años de edad con AIJ poliarticular. En el estudio, los pacientes se estratificaron en dos grupos: tratados con MTX o no tratados con MTX. Todos los pacientes tenían que mostrar signos de enfermedad activa moderada o grave a pesar del tratamiento previo con AINE, analgésicos, corticoesteroides o FARME. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con algún FARME biológico fueron excluidos del estudio.

El estudio incluyó cuatro fases: una fase de preinclusión abierta (OL-LI; 16 semanas), una fase de retiro aleatorizado y doble ciego (DB; 32 semanas), una fase de extensión abierta (OLE-BSA; hasta 136 semanas) y una fase de dosis fija abierta (OLE-FD; 16 semanas). En las tres primeras fases del estudio, adalimumab se administró en función del área de superficie corporal a una dosis de 24 mg/m<sup>2</sup> hasta una dosis corporal total máxima de 40 mg por vía subcutánea (s.c.) cada dos semanas. En la fase OLE-FD, los pacientes fueron tratados con 20 mg de adalimumab s.c. cada dos semanas si su peso era inferior a 30 kg y con 40 mg de adalimumab s.c. cada dos semanas si su peso era de 30 kg o superior. Los pacientes siguieron recibiendo dosis estables de AINE y/o prednisona ( $\leq 0.2$  mg/kg/día o 10 mg/día como máximo).

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

### *Respuesta clínica del Estudio JIA-I*

Al final de la fase de 16 semanas de OL-LI, el 94 % de los pacientes del estrato MTX y el 74 % de los pacientes del estrato no MTX presentaban respuesta ACR 30 pediátrica. En la fase DB, significativamente menos pacientes que recibieron adalimumab presentaron exacerbación de la enfermedad en comparación con placebo, tanto sin MTX (43 % frente a 71 %) como con MTX (37 % frente a 65 %). Más pacientes tratados con adalimumab continuaron mostrando respuestas ACR 30/50/70 pediátricas en la semana 48 en comparación con los pacientes tratados con placebo. Las respuestas ACR pediátricas se mantuvieron durante un máximo de dos años en la fase OLE en pacientes que recibieron adalimumab durante todo el estudio.

### Estudio JIA-II

Adalimumab se evaluó en un estudio abierto y multicéntrico en 32 pacientes que tenían entre 2 y  $< 4$  años de edad o 4 años de edad o más y que pesaban  $< 15$  kg con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. La

mayoría de los pacientes (97 %) recibieron al menos 24 semanas de tratamiento con adalimumab a una dosis de 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 20 mg cada dos semanas como una única inyección s.c. de hasta un máximo de 120 semanas de duración. Durante el estudio, la mayoría de los pacientes utilizaron MTX concomitante, con menos notificación de uso de corticoesteroides o AINE. El objetivo principal del estudio fue la evaluación de la seguridad [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

### 14.3 Artritis psoriásica

La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 413 pacientes con artritis psoriásica (APs). Tras la finalización de ambos estudios, se inscribieron 383 pacientes en un estudio de extensión abierto en el que se administró adalimumab 40 mg cada dos semanas.

En el Estudio PsA-I se inscribió a 313 pacientes adultos con APs activa de moderada a grave (>3 articulaciones inflamadas y >3 articulaciones sensibles) que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia con AINE en una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (IFD) (N=23); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis en placas) (N=210); (3) artritis mutilante (N=1); (4) APs asimétrica (N=77); o (5) similar a la EA (N=2). Los pacientes en terapia con MTX (158 de 313 pacientes) en el momento de la inscripción (dosis estable de ≤30 mg/semana durante >1 mes) podían continuar con MTX a la misma dosis. Se administraron dosis de adalimumab 40 mg o placebo cada dos semanas durante el período doble ciego de 24 semanas del estudio.

En comparación con el placebo, el tratamiento con adalimumab mejoró las mediciones de la actividad de la enfermedad (*consulte las Tablas 8 y 9*). Entre los pacientes con APs que recibieron adalimumab, las respuestas clínicas fueron evidentes en algunos pacientes en el momento de la primera visita (dos semanas) y se mantuvieron hasta 88 semanas en el estudio abierto en curso. Se observaron respuestas similares en los pacientes con cada uno de los subtipos de artritis psoriásica, aunque pocos pacientes se inscribieron con los subtipos de artritis mutilante y similar a la espondilitis anquilosante. Las respuestas fueron similares en los pacientes que estaban recibiendo o no terapia concomitante con MTX al inicio.

Se evaluaron las respuestas del Índice de gravedad y área de la psoriasis (Psoriatic Area and Severity Index, PASI) en pacientes con afectación psoriásica de al menos el tres por ciento del área de superficie corporal (ASC). A las 24 semanas, las proporciones de pacientes que lograron una mejora del 75 % o del 90 % en el PASI fueron del 59 % y 42 %, respectivamente, en el grupo de adalimumab (N=69), en comparación con el 1 % y el 0 %, respectivamente, en el grupo de placebo (N=69) (p <0.001). Las respuestas en el PASI fueron evidentes en algunos pacientes en el momento de la primera visita (dos semanas). Las respuestas fueron similares en los pacientes que estaban recibiendo o no terapia concomitante con MTX al inicio.

**Tabla 8. Respuesta ACR en el Estudio PsA-I (porcentaje de pacientes)**

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

\* p <0.001 para todas las comparaciones entre adalimumab y placebo.

**Tabla 9. Componentes de la actividad de la enfermedad en el Estudio PsA-I**

Parámetro: mediana	Placebo N=162		Adalimumab* N=151	
	Inicio	24 semanas	Inicio	24 semanas
Cantidad de articulaciones dolorosas <sup>a</sup>	23.0	17.0	20.0	5.0
Cantidad de articulaciones inflamadas <sup>b</sup>	11.0	9.0	11.0	3.0
Evaluación global del médico <sup>c</sup>	53.0	49.0	55.0	16.0
Evaluación global del paciente <sup>c</sup>	49.5	49.0	48.0	20.0
Dolor <sup>c</sup>	49.0	49.0	54.0	20.0
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>d</sup>	1.0	0.9	1.0	0.4
PCR (mg/dl) <sup>e</sup>	0.8	0.7	0.8	0.2

\* p <0.001 para las comparaciones de adalimumab frente a placebo en función de la mediana de los cambios.

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

<sup>b</sup> Escala 0 a 76.

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

<sup>d</sup> Índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud; 0=mejor, 3=peor; mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener la higiene y mantener la actividad diaria.

<sup>e</sup> Rango normal: 0 mg/dl a 0.287 mg/dl.

Se observaron resultados similares en un estudio adicional de 12 semanas en 100 pacientes con artritis psoriásica de moderada a grave que tuvieron una respuesta subóptima a la terapia con FARME según se manifiesta por  $\geq 3$  articulaciones sensibles y  $\geq 3$  articulaciones inflamadas en el momento de la inscripción.

### Respuesta radiográfica

Se evaluaron los cambios radiográficos en los estudios de APs. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio y en la semana 24 durante el período doble ciego cuando los pacientes estaban recibiendo adalimumab o placebo y en la semana 48 cuando todos los pacientes estaban recibiendo adalimumab abierto. Los lectores que desconocían el grupo de tratamiento usaron una puntuación total de Sharp modificada (modified Total Sharp Score, mTSS), que incluía las articulaciones interfalángicas distales (es decir, no idénticas a la TSS utilizada para la artritis reumatoide), para evaluar las radiografías.

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

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

	Placebo N=141	Adalimumab N=133	
	Semana 24	Semana 24	Semana 48
Media inicial	22.1	23.4	23.4
Cambio medio $\pm$ SD	0.9 $\pm$ 3.1	-0.1 $\pm$ 1.7	-0.2 $\pm$ 4.9*

\* <0.001 para la diferencia entre adalimumab, semana 48 y placebo, semana 24 (análisis principal).

### Respuesta de la función física

En el Estudio PsA-I, la función física y la discapacidad se evaluaron mediante el Índice de discapacidad del HAQ (HAQ-DI) y la Encuesta de salud SF-36. Los pacientes tratados con 40 mg de adalimumab cada dos

semanas mostraron una mayor mejora con respecto al inicio en la puntuación del HAQ-DI (reducciones medias del 47 % y 49 % en las semanas 12 y 24, respectivamente) en comparación con el placebo (reducciones medias del 1 % y 3 % en las semanas 12 y 24, respectivamente). En las semanas 12 y 24, los pacientes tratados con adalimumab mostraron una mayor mejora con respecto al inicio en la puntuación del resumen del componente físico del SF-36 en comparación con los pacientes tratados con placebo, y ningún empeoramiento en la puntuación del resumen del componente mental del SF-36. La mejora de la función física basada en el HAQ-DI se mantuvo durante un máximo de 84 semanas durante la parte abierta del estudio.

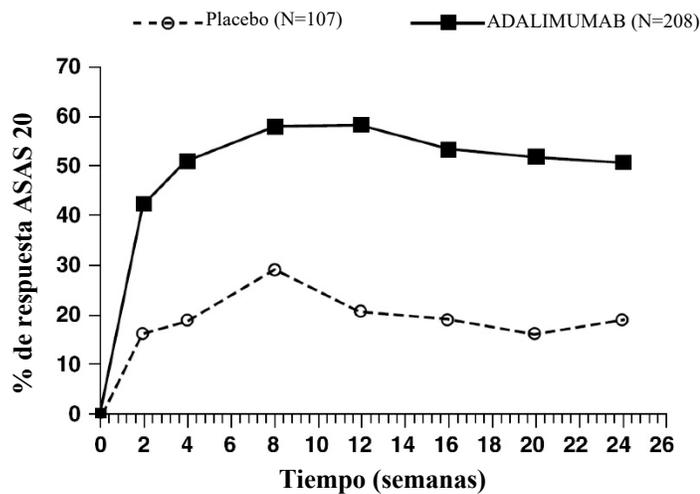
#### 14.4 Espondilitis anquilosante

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab 40 mg cada dos semanas en 315 pacientes adultos en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa que tuvieron una respuesta inadecuada a glucocorticoides, AINE, analgésicos, metotrexato o sulfasalazina. La EA activa se definió como aquellos pacientes que cumplían al menos dos de los tres criterios siguientes: (1) una puntuación en el Índice de Bath para la actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante (Bath AS disease activity index, BASDAI)  $\geq 4$  cm, (2) una puntuación en la escala visual analógica (EVA) para el dolor de espalda total  $\geq 40$  mm y (3) una rigidez matutina  $\geq 1$  hora. El período ciego fue seguido por un período abierto durante el cual los pacientes recibieron adalimumab 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea durante un máximo de 28 semanas adicionales.

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

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

**Figura 2. Respuesta ASAS 20 por visita, Estudio AS-I**



A las 12 semanas, las respuestas ASAS 20/50/70 se alcanzaron en el 58 %, 38 % y 23 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron adalimumab, en comparación con el 21 %, 10 % y 5 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo ( $p < 0.001$ ). Se observaron respuestas similares en la semana 24 y se mantuvieron en los pacientes que recibieron adalimumab abierto durante un máximo de 52 semanas.

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

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

	Placebo N=107		Adalimumab N=208	
	Inicio media	Semana 24 media	Inicio media	Semana 24 media
Crterios de respuesta de ASAS 20*				
Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad <sup>a,*</sup>	65	60	63	38
Dolor de espalda total*	67	58	65	37
Inflamación <sup>b,*</sup>	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI <sup>c,*</sup>	56	51	52	34
Puntuación BASDAI <sup>d,*</sup>	6.3	5.5	6.3	3.7
Puntuación BASMI <sup>e,*</sup>	4.2	4.1	3.8	3.3
Distancia trago-pared (cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
Flexión lumbar (cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
Rotación cervical (grados)	42.2	42.1	48.4	51.6
Flexión lumbar lateral (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
Distancia intermaleolar (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
PCR <sup>f,*</sup>	2.2	2.0	1.8	0.6

<sup>a</sup> Porcentaje de sujetos con al menos una mejora del 20 % y 10 unidades medido en una escala visual analógica (EVA) donde 0=ninguna y 100=grave.

<sup>b</sup> Media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI (definido en “d”).

<sup>c</sup> Índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath.

<sup>d</sup> Índice de Bath para la actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante.

<sup>e</sup> Índice de Bath de metrología de la Espondilitis Anquilosante.

<sup>f</sup> Proteína C reactiva (mg/dl).

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

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

Los pacientes tratados con adalimumab lograron una mejora con respecto al inicio en la puntuación del Cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL) (-3.6 frente a -1.1) y en la puntuación del Resumen de componentes físicos (Physical Component Summary, PCS) del Cuestionario de salud abreviado (SF-36) (7.4 frente a 1.9) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 24.

### 14.5 Enfermedad de Crohn en adultos

Se evaluó la seguridad y la eficacia de dosis múltiples de adalimumab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, EC (Índice de actividad de la enfermedad de Crohn [Crohn’s Disease Activity Index, CDAI]  $\geq 220$  y  $\leq 450$ ) en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o inmunomoduladores, y el 79 % de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

La inducción de la remisión clínica (definida como CDAI  $< 150$ ) se evaluó en dos estudios. En el Estudio CD-I, 299 pacientes sin tratamiento previo con bloqueadores del TNF fueron aleatorizados a uno de cuatro grupos de tratamiento: el grupo de placebo recibió placebo en las semanas 0 y 2, el grupo de 160/80 recibió 160 mg de adalimumab en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, el grupo de 80/40 recibió 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, y el grupo de 40/20 recibió 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la semana 4.

En el segundo estudio de inducción, el Estudio CD-II, se aleatorizó a 325 pacientes que habían perdido respuesta o eran intolerantes a la terapia previa con infliximab para recibir 160 mg de adalimumab en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 o placebo en las semanas 0 y 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la semana 4.

El mantenimiento de la remisión clínica se evaluó en el Estudio CD-III. En este estudio, 854 pacientes con enfermedad activa recibieron adalimumab en régimen abierto, 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. A continuación, se aleatorizó a los pacientes en la semana 4 a 40 mg de adalimumab cada dos semanas, 40 mg de adalimumab cada semana o placebo. La duración total del estudio fue de 56 semanas. Los pacientes con respuesta clínica (disminución del CDAI  $\geq 70$ ) en la semana 4 se estratificaron y analizaron por separado de los que no presentaban respuesta clínica en la semana 4.

#### Inducción de la remisión clínica

Un mayor porcentaje de los pacientes tratados con 160/80 mg de adalimumab lograron la inducción de la remisión clínica frente al placebo en la semana 4, independientemente de si los pacientes no habían recibido tratamiento previo con bloqueadores del TNF (CD-I), si habían perdido la respuesta o eran intolerantes a infliximab (CD-II) (consulte la Tabla 12).

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

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

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

\*  $p < 0.001$  para la comparación del par de valores proporcionales de adalimumab frente a placebo.

\*\*  $p < 0.01$  para la comparación del par de valores proporcionales de adalimumab frente a placebo.

#### Mantenimiento de la remisión clínica

En el Estudio CD-III en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica y fueron evaluados en el análisis principal. En las semanas 26 y 56, una mayor proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 4 lograron la remisión clínica en el grupo de mantenimiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas en comparación con los pacientes del grupo de mantenimiento con placebo (consulte la Tabla 13). El grupo que recibió terapia con adalimumab cada semana no mostró tasas de remisión significativamente superiores en comparación con el grupo que recibió adalimumab cada dos semanas.

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

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

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

	<b>Placebo N=170</b>	<b>40 mg de adalimumab Cada dos semanas N=172</b>
--	--------------------------	---

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

\* p <0.001 para las comparaciones del par de valores proporcionales de adalimumab frente a placebo.

De los que respondieron en la semana 4 y que lograron la remisión durante el estudio, los pacientes del grupo de adalimumab cada dos semanas mantuvieron la remisión durante más tiempo que los pacientes del grupo de mantenimiento con placebo. Entre los pacientes que no respondieron en la semana 12, la terapia continuó más de 12 semanas y no dio lugar a un número significativamente mayor de respuestas.

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

Se llevó a cabo un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración de 2 concentraciones de dosis de adalimumab (Estudio PCD-I) en 192 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (definida como una puntuación >30 en el Índice de actividad pediátrica de la enfermedad de Crohn (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI). Los pacientes inscritos durante el período de dos años anterior tuvieron una respuesta inadecuada a los corticoesteroides o a un inmunomodulador (es decir, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato). Los pacientes que habían recibido previamente un bloqueador del TNF podían inscribirse si habían tenido previamente una pérdida de respuesta o intolerancia a ese bloqueador del TNF.

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

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

En la semana 12, los pacientes que presentaron una exacerbación de la enfermedad (aumento de PCDAI  $\geq 15$  desde la semana 4 y PCDAI absoluto  $> 30$ ) o que no respondieron (no lograron una disminución de PCDAI  $\geq 15$  desde el inicio durante 2 visitas consecutivas con al menos 2 semanas de diferencia) tuvieron permitido el aumento gradual de la dosis (es decir, se les cambió la administración de la dosis a ciego cada dos semanas a la administración de la dosis a ciego cada semana); los pacientes con aumento gradual de la dosis se consideraron fracasos del tratamiento.

Al inicio, el 38 % de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides y el 62 % de los pacientes estaban recibiendo un inmunomodulador. El cuarenta y cuatro por ciento (44 %) de los pacientes había perdido respuesta previamente o eran intolerantes a un bloqueador del TNF. La mediana de la puntuación inicial del PCDAI fue de 40.

De los 192 pacientes en total, 188 completaron el período de inducción de 4 semanas, 152 completaron 26 semanas de tratamiento y 124 pacientes completaron 52 semanas de tratamiento. El cincuenta y uno por ciento (51 %) (48/95) de los pacientes del grupo de dosis de mantenimiento baja tuvieron un aumento gradual

de la dosis y el 38 % (35/93) de los pacientes del grupo de dosis de mantenimiento alta tuvieron un aumento gradual de la dosis.

En la semana 4, el 28 % (52/188) de los pacientes estaban en remisión clínica (definida como PCDAI  $\leq 10$ ).

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

Tanto en la semana 26 como en la 52, la proporción de pacientes en remisión clínica y con respuesta clínica fue numéricamente mayor en el grupo de dosis alta en comparación con el grupo de dosis baja (Tabla 14). El régimen de mantenimiento recomendado es de 20 mg cada dos semanas para los pacientes que pesen  $<40$  kg y 40 mg cada dos semanas para los pacientes que pesen  $\geq 40$  kg. El régimen de administración de dosis de mantenimiento recomendado no es cada semana [*consulte Posología y administración (2.3)*].

**Tabla 14. Remisión clínica y respuesta clínica en el Estudio PCD-I**

	<b>Dosis baja de mantenimiento<sup>†</sup> (20 o 10 mg cada dos semanas) N=95</b>	<b>Dosis de mantenimiento alta<sup>#</sup> (40 o 20 mg cada dos semanas) N=93</b>
<b>Semana 26</b>		
Remisión clínica <sup>‡</sup>	28 %	39 %
Respuesta clínica <sup>§</sup>	48 %	59 %
<b>Semana 52</b>		
Remisión clínica <sup>‡</sup>	23 %	33 %
Respuesta clínica <sup>§</sup>	28 %	42 %

<sup>†</sup> La dosis baja de mantenimiento fue de 20 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $\geq 40$  kg y de 10 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $<40$  kg.

<sup>#</sup> La dosis de mantenimiento alta fue de 40 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $\geq 40$  kg y 20 mg cada dos semanas para los pacientes que pesaban  $<40$  kg.

<sup>‡</sup> Remisión clínica definida como PCDAI  $\leq 10$ .

<sup>§</sup> Respuesta clínica definida como una reducción del PCDAI de al menos 15 puntos desde el inicio.

## 14.7 Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12 en una escala de 12 puntos, con una subpuntuación endoscópica de 2 a 3 en una escala de 0 a 3) a pesar del tratamiento concomitante o previo con inmunosupresores, como corticoesteroides, azatioprina o 6-MP, en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (Estudios UC-I y UC-II). En ambos estudios se incluyó a pacientes sin tratamiento previo con bloqueadores del TNF, pero el Estudio UC-II también permitió la entrada de pacientes que perdieron respuesta o fueron intolerantes a los bloqueadores del TNF. El cuarenta por ciento (40 %) de los pacientes inscritos en el Estudio UC-II había utilizado previamente otro bloqueador del TNF.

Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos e inmunosupresores. En los Estudios UC-I y II, los pacientes estaban recibiendo aminosalicilatos (69 %), corticoesteroides (59 %) y/o azatioprina o 6-MP (37 %) al inicio. En ambos estudios, el 92 % de los pacientes recibió al menos uno de estos medicamentos.

En ambos estudios se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como una puntuación Mayo  $\leq 2$  sin subpuntuaciones individuales  $>1$ ) en la semana 8. En el Estudio UC-II, se evaluó la remisión clínica en la semana 52 y la remisión clínica sostenida (definida como remisión clínica en las semanas 8 y 52).

En el Estudio UC-I, se aleatorizó a 390 pacientes sin tratamiento previo con bloqueadores del TNF a uno de tres grupos de tratamiento para el análisis principal de la eficacia. El grupo de placebo recibió placebo en las semanas 0, 2, 4 y 6. El grupo 160/80 recibió 160 mg de adalimumab en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, y el grupo 80/40 recibió 80 mg de adalimumab en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. Después de la semana 2, los pacientes de ambos grupos de tratamiento con adalimumab recibieron 40 mg cada dos semanas.

En el Estudio UC-II, se aleatorizó a 518 pacientes para recibir 160 mg de adalimumab en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada dos semanas empezando en la semana 4 hasta la semana 50, o placebo empezando en la semana 0 y cada dos semanas hasta la semana 50. Se permitió la reducción progresiva de los corticoesteroides a partir de la semana 8.

Tanto en el Estudio UC-I como en el UC-II, un mayor porcentaje de pacientes tratados con 160/80 mg de adalimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo lograron la inducción de la remisión clínica. En el Estudio UC-II, un mayor porcentaje de los pacientes tratados con 160/80 mg de adalimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo lograron una remisión clínica sostenida (remisión clínica tanto en la semana 8 como en la 52) (Tabla 15).

**Tabla 15. Inducción de la remisión clínica en los Estudios UC-I y UC-II y de la remisión clínica sostenida en el Estudio UC-II (porcentaje de pacientes)**

	Estudio UC-I			Estudio UC-II		
	Placebo N=130	Adalimumab 160/80 mg N=130	Diferencia del tratamiento (CI del 95 %)	Placebo N=246	Adalimumab 160/80 mg N=248	Diferencia del tratamiento (CI del 95 %)
Inducción de la remisión clínica (remisión clínica en la semana 8)	9.2 %	18.5 %	9.3 %* (0.9 %, 17.6 %)	9.3 %	16.5 %	7.2 %* (1.2 %, 12.9 %)
Remisión clínica sostenida (remisión clínica tanto en la semana 8 como en la 52)	N/A	N/A	N/A	4.1 %	8.5 %	4.4 %* (0.1 %, 8.6 %)

La remisión clínica se define como una puntuación Mayo  $\leq 2$  sin subpuntuaciones individuales  $>1$ . CI=intervalo de confianza  
\*p <0.05 para la comparación del par de valores proporcionales de adalimumab frente a placebo.

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

En el Estudio UC-II, el 17.3 % (43/248) del grupo de adalimumab estaban en remisión clínica en la semana 52, en comparación con el 8.5 % (21/246) del grupo de placebo (diferencia del tratamiento: 8.8 %; intervalo de confianza (CI) del 95 %: [2.8 %, 14.5 %]; p <0.05).

En el subgrupo de pacientes del Estudio UC-II con uso previo de bloqueadores del TNF, la diferencia entre tratamientos para la inducción de la remisión clínica pareció ser inferior a la observada en toda la población del estudio, y las diferencias entre tratamientos para la remisión clínica sostenida y la remisión clínica en la semana 52 parecieron ser similares a las observadas en toda la población del estudio. El subgrupo de pacientes con uso previo de bloqueadores del TNF logró una inducción de la remisión clínica del 9 % (9/98) en el grupo de adalimumab frente al 7 % (7/101) en el grupo de placebo, y una remisión clínica sostenida del 5 % (5/98) en el grupo de adalimumab frente al 1 % (1/101) en el grupo de placebo. En el subgrupo de pacientes con uso previo de bloqueadores del TNF, el 10 % (10/98) estaban en remisión clínica en la semana 52 en el grupo de adalimumab frente al 3 % (3/101) en el grupo de placebo.

## 14.8 Psoriasis en placas

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

En el Estudio Ps-I se evaluó a 1212 sujetos con Ps crónica con  $\geq 10$  % de afectación del área de superficie corporal (ASC), evaluación global del médico (Physician's Global Assessment, PGA) de al menos gravedad moderada de la enfermedad e Índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI)  $\geq 12$  en tres períodos de tratamiento. En el período A, los sujetos recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 80 mg en la semana 0, seguido de una dosis de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1. Después de 16 semanas de terapia, los sujetos que lograron al menos una respuesta PASI 75 en la semana 16, definida como una mejora en la puntuación del PASI de al menos el 75 % con respecto al inicio, entraron en el período B y recibieron adalimumab 40 mg en régimen abierto cada dos semanas. Después de 17 semanas de tratamiento abierto, los sujetos que mantuvieron al menos una respuesta PASI 75 en la semana 33 y fueron aleatorizados originalmente a terapia activa en el período A fueron realeatorizados en el período C para recibir 40 mg de adalimumab cada dos semanas o placebo durante 19 semanas adicionales. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación del PASI inicial media fue de 19 y la puntuación de la evaluación global del médico inicial osciló entre “moderada” (53 %) y “grave” (41 %) y “muy grave” (6 %).

En el Estudio Ps-II se evaluó a 99 sujetos aleatorizados para recibir adalimumab y a 48 sujetos aleatorizados para recibir placebo con psoriasis en placas crónica con  $\geq 10$  % de afectación del ASC y PASI  $\geq 12$ . Los sujetos recibieron placebo, o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab en la semana 0, seguido de 40 mg cada dos semanas comenzando en la semana 1 durante 16 semanas. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación del PASI inicial media fue de 21 y la puntuación PGA inicial osciló entre “moderada” (41 %) y “grave” (51 %) y “muy grave” (8 %).

Los Estudios Ps-I y II evaluaron la proporción de sujetos que lograron una enfermedad “sin lesiones” o “mínima” en la escala PGA de 6 puntos y la proporción de sujetos que lograron una reducción en la puntuación del PASI de al menos el 75 % (PASI 75) con respecto al inicio en la semana 16 (véanse las Tablas 16 y 17).

Además, el Estudio Ps-I evaluó la proporción de sujetos que mantuvieron una PGA de enfermedad “sin lesiones” o “mínima” o una respuesta PASI 75 después de la semana 33 y durante o antes de la semana 52.

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

	<b>Adalimumab 40 mg cada dos semanas N=814</b>	<b>Placebo N=398</b>
PGA: <i>sin lesiones</i> o <i>mínima</i> *	506 (62 %)	17 (4 %)
PASI 75	578 (71 %)	26 (7 %)

\* Sin lesiones = sin elevación de la placa, sin escamas, más o menos hiperpigmentación, o con coloración rosa o roja difusa.

Mínima = posible pero difícil de determinar si hay una ligera elevación de la placa por encima de la piel normal, más o menos sequedad de la superficie con alguna coloración blanca, más o menos hasta la coloración roja.

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

	<b>Adalimumab 40 mg cada dos semanas N=99</b>	<b>Placebo N=48</b>
PGA: <i>sin lesiones</i> o <i>mínima</i> *	70 (71 %)	5 (10 %)
PASI 75	77 (78 %)	9 (19 %)

\* Sin lesiones = sin elevación de la placa, sin escamas, más o menos hiperpigmentación, o con coloración rosa o roja difusa.

Mínima = posible pero difícil de determinar si hay una ligera elevación de la placa por encima de la piel normal, más o menos sequedad de la superficie con alguna coloración blanca, más o menos hasta la coloración roja.

Además, en el Estudio Ps-I, los sujetos tratados con adalimumab que mantuvieron un PASI 75 fueron realeatorizados a adalimumab (N=250) o placebo (N=240) en la semana 33. Después de 52 semanas de tratamiento con adalimumab, más sujetos tratados con adalimumab mantuvieron la eficacia en comparación con los sujetos que fueron realeatorizados a placebo en función del mantenimiento de PGA de enfermedad “sin lesiones” o “mínima” (68 % frente a 28 %) o un PASI 75 (79 % frente a 43 %).

Un total de 347 pacientes con respuesta estable participaron en una evaluación de retiro y retratamiento en un estudio de extensión abierto. La mediana del tiempo hasta la recidiva (descenso a PGA “moderado” o peor) fue de aproximadamente 5 meses. Durante el período de retiro, ningún sujeto experimentó transformación a psoriasis pustular o eritrodérmica. Un total de 178 sujetos que volvieron a iniciar el tratamiento con 80 mg de adalimumab y, a continuación, 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1. En la semana 16, el 69 % (123/178) de los sujetos tuvieron una respuesta de PGA “sin lesiones” o “mínima”.

Un estudio aleatorizado y doble ciego (Estudio Ps-III) comparó la eficacia y la seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 sujetos adultos. Los sujetos del estudio debían tener psoriasis en placas crónica de gravedad al menos moderada en la escala PGA, afectación de la uña de gravedad al menos moderada en una escala de evaluación global del médico de 5 puntos de la psoriasis ungueal (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F), una puntuación del Índice de gravedad de la psoriasis ungueal modificado (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI) para la uña objetivo de  $\geq 8$  y una afectación de la ASC de al menos el 10 % o una afectación del ASC de al menos el 5 % con una puntuación total de mNAPSI para todas las uñas de  $\geq 20$ . Los sujetos recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg cada dos semanas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas, seguido de un tratamiento abierto con adalimumab durante 26 semanas adicionales. Este estudio evaluó la proporción de sujetos que lograron una evaluación “sin lesiones” o “mínima” con al menos una mejora de 2 grados en la escala PGA-F y la proporción de sujetos que lograron al menos una mejora del 75 % con respecto al inicio en la puntuación mNAPSI (mNAPSI 75) en la semana 26.

En la semana 26, una mayor proporción de sujetos del grupo de adalimumab que del grupo de placebo alcanzó el criterio de valoración de PGA-F. Además, una mayor proporción de sujetos del grupo de adalimumab que del grupo de placebo alcanzó un mNAPSI 75 en la semana 26 (consulte la Tabla 18).

**Tabla 18. Resultados de eficacia a las 26 semanas**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Adalimumab 40 mg cada dos semanas* N=109</b>	<b>Placebo N=108</b>
PGA-F: mejora $\geq 2$ grados y <i>sin lesiones</i> o <i>mínima</i>	49 %	7 %
mNAPSI 75	47 %	3 %

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

También se evaluó el dolor ungueal y se observó una mejora en el dolor ungueal en el Estudio Ps-III.

#### 14.9 Hidradenitis supurativa

Dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudios HS-I y II) evaluaron la seguridad y la eficacia de adalimumab en un total de 633 sujetos adultos con hidradenitis supurativa (HS) de moderada a grave con enfermedad de Hurley en estadio II o III y con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios. En ambos estudios, los sujetos recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada semana a partir de la semana 4 y continuaron hasta la semana 11. Los sujetos usaron un antiséptico tópico a diario. En el Estudio HS-II se permitió el uso concomitante de antibióticos orales.

En ambos estudios se evaluó la respuesta clínica a la hidradenitis supurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) en la semana 12. La HiSCR se definió como al menos una reducción del 50 % en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios sin aumento en el recuento de abscesos, y sin aumento en el recuento de fistulas drenantes en relación con el inicio (consulte la Tabla 19). La reducción del dolor cutáneo relacionado con la HS se evaluó mediante una escala de valoración numérica en pacientes que ingresaron en el estudio con una puntuación inicial de 3 o superior en una escala de 11 puntos.

En ambos estudios, una mayor proporción de sujetos tratados con adalimumab que con placebo alcanzó la HiSCR (consulte la Tabla 19).

**Tabla 19. Resultados de eficacia a las 12 semanas en sujetos con hidradenitis supurativa de moderada a grave**

	Estudio HS I		Estudio HS II*	
	Placebo	Adalimumab 40 mg una vez a la semana	Placebo	Adalimumab 40 mg una vez a la semana
Respuesta clínica a la hidradenitis supurativa (HiSCR)	N=154 40 (26 %)	N=153 64 (42 %)	N=163 45 (28 %)	N=163 96 (59 %)

\* El 19.3 % de los sujetos del Estudio HS-II continuaron con la terapia antibiótica oral inicial durante el estudio.

En ambos estudios, desde la semana 12 hasta la semana 35 (período B), los sujetos que habían recibido adalimumab fueron realeatorizados a 1 de 3 grupos de tratamiento (adalimumab 40 mg cada semana, adalimumab 40 mg cada dos semanas o placebo). Los sujetos que habían sido aleatorizados a placebo fueron asignados para recibir adalimumab 40 mg cada semana (Estudio HS-I) o placebo (Estudio HS-II).

Durante el período B, se documentó una exacerbación de la HS, definida como un aumento  $\geq 25$  % con respecto al inicio en los abscesos y los recuentos de nódulos inflamatorios, con un mínimo de 2 lesiones adicionales, en 22 (22 %) de los 100 sujetos que fueron retirados del tratamiento con adalimumab tras el punto temporal principal de eficacia en dos estudios.

#### 14.10 Uveítis en adultos

La seguridad y la eficacia de adalimumab se evaluaron en pacientes adultos con uveítis no infecciosas, intermedias, posteriores y panuveítis, excluidas las pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron placebo o adalimumab a una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas, comenzando una semana

después de la dosis inicial. El criterio de valoración principal de la eficacia en ambos estudios fue el “tiempo hasta el fracaso del tratamiento”.

El fracaso del tratamiento fue un resultado multicomponente definido como el desarrollo de nuevas lesiones vasculares inflamatorias coriorretinianas y/o inflamatorias retinianas, un aumento del grado de células de la cámara anterior (anterior chamber, AC) o del grado de opacidad vítrea (vitreous haze, VH) o una disminución de la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

El Estudio UV I evaluó a 217 pacientes con uveítis activa mientras recibían tratamiento con corticoesteroides (prednisona oral a una dosis de 10 a 60 mg/día). Todos los pacientes recibieron una dosis estandarizada de 60 mg/día de prednisona en el ingreso al estudio, seguida de una pauta de reducción obligatoria, con discontinuación completa de los corticoesteroides en la semana 15.

El Estudio UV II evaluó a 226 pacientes con uveítis inactiva mientras recibían tratamiento con corticoesteroides (de 10 a 35 mg/día de prednisona oral) al inicio para controlar su enfermedad. Posteriormente, los pacientes se sometieron a una pauta de reducción obligatoria, con discontinuación completa de los corticoesteroides en la semana 19.

### Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracaso del tratamiento en los pacientes tratados con adalimumab frente a los pacientes que recibieron placebo. En ambos estudios, todos los componentes del criterio de valoración principal contribuyeron de forma acumulada a la diferencia global entre los grupos de adalimumab y placebo (Tabla 20).

**Tabla 20. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en los Estudios UV I y UV II**

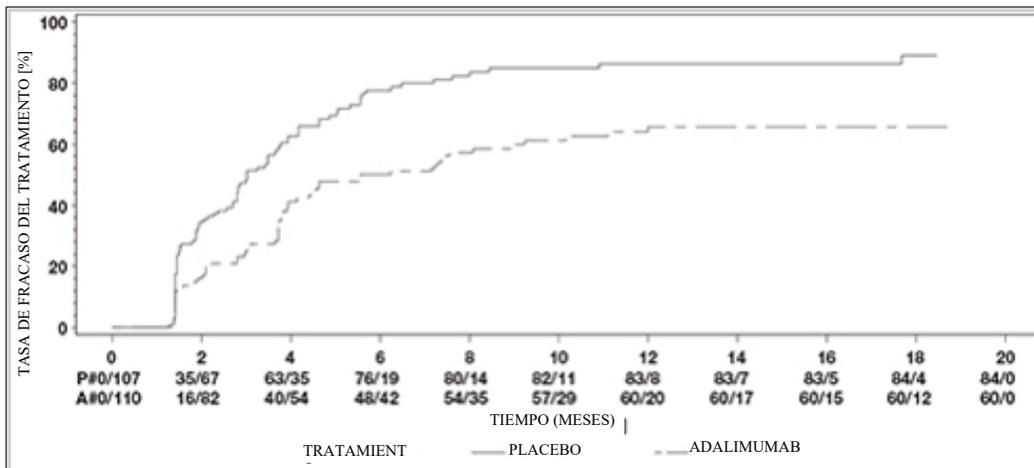
	UV I			UV II		
	Placebo (N=107)	Adalimumab (N=110)	HR [CI del 95 %] <sup>a</sup>	Placebo (N=111)	Adalimumab (N=115)	HR [CI del 95 %] <sup>a</sup>
Fracaso <sup>b</sup> n (%)	84 (78.5)	60 (54.5)	0.50 [0.36, 0.70]	61 (55.0)	45 (39.1)	0.57 [0.39, 0.84]
Mediana del tiempo hasta el fracaso (meses) [CI del 95 %]	3.0 [2.7, 3.7]	5.6 [3.9, 9.2]	N/A	8.3 [4.8, 12.0]	NE <sup>c</sup>	N/A

<sup>a</sup> HR de adalimumab frente a placebo por regresión de riesgos proporcionales con el tratamiento como factor.

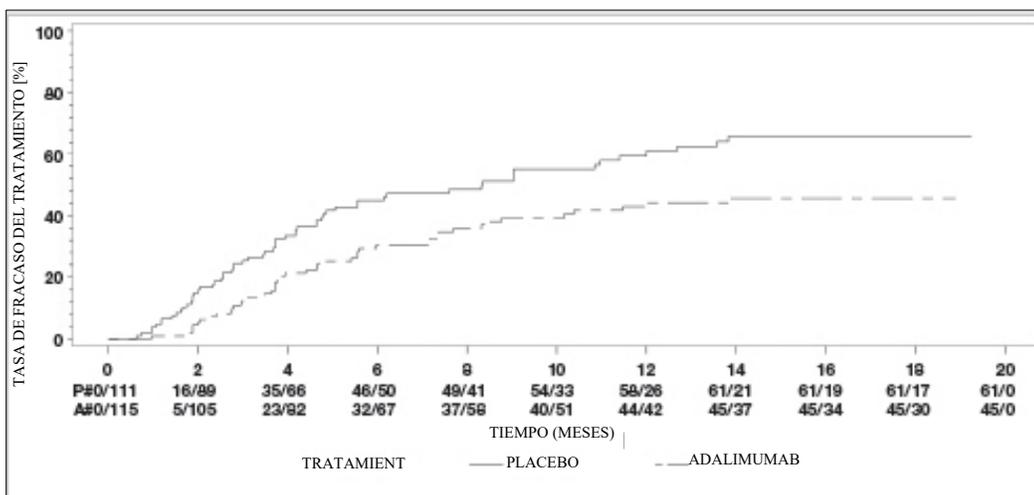
<sup>b</sup> El fracaso del tratamiento en la semana 6 del Estudio UV I o en la semana 2 del Estudio UV II, o después de esta, se contabilizó como evento. Los sujetos que discontinuaron el estudio fueron censurados en el momento del retiro.

<sup>c</sup> NE = no estimable. Menos de la mitad de los sujetos en riesgo tuvieron un evento.

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier que resumen el tiempo hasta el fracaso del tratamiento en la semana 6 o después de esta (Estudio UV I), o en la semana 2 (Estudio UV II)**



## Estudio UV I



## Estudio UV II

Nota: P# = placebo (cantidad de eventos/cantidad en riesgo); A# = adalimumab (cantidad de eventos/cantidad en riesgo).

## 15 REFERENCIAS

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

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

ABRILADA™ (adalimumab-afzb) se suministra como una solución sin conservantes, estéril, transparente y de incolora a marrón claro para administración subcutánea. La jeringa precargada y la pluma precargada ABRILADA no están fabricadas con látex de caucho natural. Están disponibles las siguientes configuraciones de envase.

- **Caja de la pluma ABRILADA: 40 mg/0.8 ml (una unidad)**

La inyección de ABRILADA (adalimumab-afzb) se suministra en una caja que contiene dos preparaciones con alcohol y una pluma de dosis única. La pluma de dosis única contiene una jeringa de

vidrio precargada de 1 ml de pared fina con una aguja fija de 1/2 pulgada que administra 40 mg/0.8 ml de ABRILADA.

Los números del Código Nacional de Medicamentos (National Drug Code, NDC) son 0069-0325-01 y 0025-0325-01.

- **Caja de la pluma ABRILADA: 40 mg/0.8 ml (dos unidades)**

La inyección de ABRILADA (adalimumab-afzb) se suministra en una caja que contiene dos preparaciones con alcohol y dos plumas de dosis única. Cada pluma de dosis única contiene una jeringa de vidrio precargada de 1 ml de pared fina con una aguja fija de 1/2 pulgada que administra 40 mg/0.8 ml de ABRILADA.

Los números del NDC son 0069-0325-02 y 0025-0325-02.

- **Caja de la jeringa precargada: 40 mg/0.8 ml (una unidad)**

ABRILADA se suministra en una caja que contiene dos preparaciones con alcohol y una bandeja de dosis. La bandeja de dosis consta de una jeringa de vidrio precargada de 1 ml de pared fina con una aguja fija de 1/2 pulgada, que administra 40 mg/0.8 ml de ABRILADA.

Los números del NDC son 0069-0328-01 y 0025-0328-01.

- **Caja de la jeringa precargada: 40 mg/0.8 ml (dos unidades)**

ABRILADA se suministra en una caja que contiene dos preparaciones con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis consta de una jeringa de vidrio precargada de una dosis única de 1 ml de pared fina con una aguja fija de 1/2 pulgada que administra 40 mg/0.8 ml de ABRILADA.

Los números del NDC son 0069-0328-02 y 0025-0328-02.

- **Caja de la jeringa precargada: 20 mg/0.4 ml (dos unidades)**

ABRILADA se suministra en una caja que contiene dos preparaciones con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis consta de una jeringa de vidrio precargada de 1 ml de dosis única de pared fina con una aguja fija de 1/2 pulgada que administra 20 mg/0.4 ml de ABRILADA.

Los números del NDC son 0069-0333-02 y 0025-0333-02.

- **Caja de la jeringa precargada: 10 mg/0.2 ml (dos unidades)**

ABRILADA se suministra en una caja que contiene dos preparaciones con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis consta de una jeringa de vidrio precargada de una dosis única de 1 ml de pared fina con una aguja fija de 1/2 pulgada que administra 10 mg/0.2 ml de ABRILADA.

Los números del NDC son 0069-0347-02 y 0025-0347-02.

- **Vial de uso institucional de dosis única de 40 mg/0.8 ml**

ABRILADA se suministra solo para uso institucional en una caja que contiene un vial de vidrio de dosis única, que administra 40 mg/0.8 ml de ABRILADA. El tapón del vial no está fabricado con látex de caucho natural.

Los números del NDC son 0069-0319-01 y 0025-0319-01.

### Almacenamiento y estabilidad

No lo utilice después de la fecha de caducidad indicada en el recipiente. ABRILADA debe refrigerarse a entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). NO LO CONGELE. No lo utilice si se ha congelado incluso, si fue descongelado.

Guárdelo en la caja original hasta el momento de la administración para protegerlo de la luz.

Si es necesario, por ejemplo, durante los viajes, ABRILADA puede conservarse a temperatura ambiente hasta un máximo de 30 °C (86 °F) durante un período de hasta 30 días, protegido de la luz. ABRILADA debe desecharse si no se usa en el período de 30 días. Registre la fecha en la que se retiró ABRILADA del refrigerador por primera vez en los espacios proporcionados en la caja de la pluma de ABRILADA o en la caja de la jeringa precargada.

No almacene ABRILADA en un lugar con frío o calor extremos.

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

Recomiende al paciente o al cuidador leer el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento e instrucciones de uso).

### Infecciones

Informe a los pacientes de que ABRILADA puede reducir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir las infecciones. Indique a los pacientes la importancia de ponerse en contacto con su proveedor de atención médica si presentan algún síntoma de infección, incluida tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de las infecciones por el virus de la hepatitis B [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.4)*].

### Neoplasias malignas

Asesore a los pacientes sobre el riesgo de neoplasias malignas mientras reciben ABRILADA [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Reacciones de hipersensibilidad

Recomiende a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan algún síntoma de reacciones de hipersensibilidad graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Otras afecciones médicas

Recomiende a los pacientes que notifiquen cualquier signo de aparición o empeoramiento de afecciones médicas como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad neurológica, trastornos autoinmunes o citopenias. Recomendé a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma que sugiera una citopenia, como hematomas, hemorragia o fiebre persistente [*consulte Advertencias y precauciones (5.5, 5.6, 5.8, 5.9)*].

### Instrucciones sobre la técnica de inyección

Informe a los pacientes de que la primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un proveedor de atención médica cualificado. Si un paciente o cuidador va a administrar ABRILADA, indíquelo las técnicas de inyección y evalúe su capacidad de inyectar por vía subcutánea para garantizar la correcta administración de ABRILADA [*consulte Instrucciones de uso*].

En el caso de los pacientes que vayan a usar la pluma ABRILADA, dígales lo siguiente:

- Solo podrá presionar el botón de inyección cuando esté presionando la pluma con firmeza suficiente en el lugar de inyección.
- Escuchará un clic cuando se presione el botón de inyección completamente hasta abajo. El clic significa el inicio de la inyección.
- Sabrá que la inyección ha terminado y ha recibido una dosis completa del medicamento cuando vea la barra naranja en la ventana, 5 segundos después de oír el segundo clic.

Indique a los pacientes que desechen las agujas y las jeringas usadas o la pluma usada en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso. **Indique a los pacientes que no desechen las agujas y las jeringas sueltas ni la pluma en la basura doméstica.** Indique a los pacientes que, si no tienen un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA, pueden usar un recipiente doméstico fabricado con plástico de uso rudo, que pueda cerrarse con una tapa ajustada y que sea resistente a los pinchazos sin que los objetos punzocortantes puedan salir, que esté en posición vertical y estable durante el uso, y que esté etiquetado adecuadamente para advertir de residuos peligrosos dentro del recipiente.

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

**Indique a los pacientes que no desechen el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura doméstica a menos que los lineamientos de su comunidad lo permitan. Indique a los pacientes que no reciclen el recipiente para objetos punzocortantes usado.**

Es posible que se haya actualizado el etiquetado de este producto. Para obtener la información de prescripción más reciente, visite [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com). Para obtener información médica sobre ABRILADA, visite [www.pfizermedinfo.com](http://www.pfizermedinfo.com) o llame al 1-800-438-1985.



Fabricado por Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Distribuido por Pfizer Labs  
División de Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Licencia de EE. UU. n.º 2001

LAB-1350-8.0

**GUÍA DEL MEDICAMENTO**  
**ABRILADA™ (AH brill-ah-dah)**  
**(adalimumab-afzb)**  
**inyección, para uso subcutáneo**

Lea la Guía del medicamento que viene con ABRILADA antes de empezar a administrarla y cada vez que se le entregue una renovación. Puede haber información nueva. Esta Guía del medicamento no sustituye a las conversaciones con su proveedor de atención médica sobre su afección médica o tratamiento.

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ABRILADA?**

ABRILADA es un medicamento que afecta a su sistema inmunitario. ABRILADA puede reducir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir infecciones. **Se han producido infecciones serias en personas que toman productos de adalimumab. Estas infecciones serias incluyen tuberculosis (TB) e infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se han extendido por todo el cuerpo.**

**Algunas personas han muerto por estas infecciones.**

- Su proveedor de atención médica debe hacerle pruebas de TB antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA.
- Su proveedor de atención médica debe revisarlo cuidadosamente para detectar signos y síntomas de TB durante el tratamiento con ABRILADA.

No debe empezar a tomar ABRILADA si tiene cualquier tipo de infección a menos que su proveedor de atención médica le diga que está bien.

**Antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA, dígame a su proveedor de atención médica si usted presenta lo siguiente:**

- cree que tiene una infección o tiene síntomas de infección como los siguientes:
  - fiebre, sudores o escalofríos
  - dolores musculares
  - tos
  - falta de aire
  - sangre en flema
  - piel o llagas calientes, rojas o dolorosas en el cuerpo
  - diarrea o dolor de estómago
  - quemazón al orinar u orinar con más frecuencia de lo normal
  - se siente muy cansado
  - pérdida de peso
- está recibiendo tratamiento para una infección;
- contrae muchas infecciones o tiene infecciones que siguen reapareciendo;
- tiene diabetes;
- tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien con TB;
- nació, vivió o viajó a países en los que existe un mayor riesgo de contraer TB. Pregunte a su proveedor de atención médica si no está seguro;
- vive o ha vivido en ciertas partes del país (como los valles de Ohio y Mississippi River), donde existe un mayor riesgo de contraer ciertos tipos de infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden producirse o llegar a ser más graves si usa ABRILADA. Pregunte a su proveedor de atención médica si no sabe si ha vivido en una zona en la que estas infecciones son frecuentes;
- tiene o ha tenido hepatitis B;
- usa el medicamento ORENCIA (abatacept), KINERET (anakinra), ORENCIA (rituximab), IMURAN (azatioprina) o PURINETHOL (6-mercaptopurina, 6-MP);
- tiene programada una cirugía mayor.

**Después de comenzar el tratamiento con ABRILADA, llame a su proveedor de atención médica inmediatamente** si tiene una infección o cualquier signo de infección.

ABRILADA puede hacer que tenga más probabilidades de contraer infecciones o de empeorar cualquier infección que pueda tener.

**Cáncer**

- En niños y adultos que toman bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF), incluido ABRILADA, las probabilidades de contraer cáncer pueden aumentar.
- Ha habido casos de tipos de cáncer inusuales en niños, adolescentes y adultos jóvenes que usaban bloqueadores del TNF.

- Las personas con artritis reumatoide (AR), especialmente con AR más seria, pueden tener una mayor probabilidad de padecer un tipo de cáncer llamado linfoma.
- Si utiliza bloqueadores del TNF, incluido ABRILADA, puede aumentar su probabilidad de padecer dos tipos de cáncer de piel (cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel). Estos tipos de cáncer no suelen ser potencialmente mortales si se tratan. Informe a su proveedor de atención médica si tiene una protuberancia o una herida abierta que no se cura.
- Algunas personas que recibieron bloqueadores del TNF, como ABRILADA, presentaron un tipo raro de cáncer llamado linfoma hepatoesplénico de células T. Este tipo de cáncer suele provocar la muerte. La mayoría de estas personas eran hombres adolescentes u hombres jóvenes. Además, la mayoría de las personas estaban recibiendo tratamiento para la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa con otro medicamento llamado IMURAN (azatioprina) o PURINETHOL (6-mercaptopurina, 6-MP).

### ¿Qué es ABRILADA?

ABRILADA es un medicamento llamado bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF). ABRILADA se utiliza:

- Para reducir los signos y los síntomas de lo siguiente:
  - **AR de moderada a grave en adultos.** ABRILADA se puede usar solo, con metotrexato o con otros medicamentos.
  - **artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular de moderada a grave en niños** a partir de 2 años. ABRILADA se puede usar solo o con metotrexato.
  - **artritis psoriásica (APs) en adultos.** ABRILADA se puede usar solo o con otros medicamentos.
  - **espondilitis anquilosante (EA) en adultos.**
  - **hidradenitis supurativa (HS) de moderada a grave en adultos.**
- **Para tratar la enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave en adultos y niños a partir de 6 años de edad.**
- **Para tratar la colitis ulcerosa (CU) de moderada a grave en adultos.** Se desconoce si los productos de adalimumab son eficaces en personas que dejaron de responder o no pudieron tolerar los medicamentos bloqueadores del TNF.
- **Para tratar la psoriasis (Ps) en placas crónica de moderada a grave (que dura mucho tiempo) en adultos** que tienen la afección en muchas zonas de su cuerpo y que pueden beneficiarse de la administración de inyecciones o tabletas (terapia sistémica) o fototerapia (tratamiento con luz ultravioleta solo o con tabletas).
- **Para tratar las uveítis no infecciosas, intermedias y posteriores y la panuveítis en adultos.**

### ¿Qué debo comentarle a mi proveedor de atención médica antes de comenzar mi tratamiento con ABRILADA?

Es posible que ABRILADA no sea adecuado para usted. Antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA, informe a su proveedor de atención médica todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- tiene una infección. Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ABRILADA?**”.
- tiene o ha tenido cáncer.
- tiene entumecimiento u hormigueo o tiene una enfermedad que afecta al sistema nervioso, como la esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré.
- tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca.
- ha recibido recientemente o tiene programado recibir una vacuna. Puede recibir vacunas, excepto vacunas con microbios vivos, mientras esté usando ABRILADA. Los niños deben ponerse al día con todas las vacunas antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA.
- es alérgico a ABRILADA o a cualquiera de sus ingredientes. La jeringa precargada y la pluma precargada ABRILADA no están fabricadas con látex de caucho natural. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista de los ingredientes de ABRILADA.
- está embarazada o planea quedar embarazada, o está amamantando o planea hacerlo. Usted y su proveedor de atención médica deberán decidir si toma ABRILADA mientras está embarazada o amamantando.
- tiene un bebé y estaba usando ABRILADA durante su embarazo. Informe al proveedor de atención médica de su bebé antes de que este reciba cualquier vacuna.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que usa**, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

**En particular, informe a su proveedor de atención médica si utiliza los siguientes:**

- ORENCIA (abatacept), KINERET (anakinra), REMICADE (infliximab), ENBREL (etanercept), CIMZIA (certolizumab pegol) o SIMPONI (golimumab), porque no debe usar ABRILADA mientras esté usando también uno de estos medicamentos.
- RITUXAN (rituximab). Es posible que su proveedor de atención médica no desee administrarle ABRILADA si ha recibido RITUXAN (rituximab) recientemente.
- IMURAN (azatioprina) o PURINETHOL (6-mercaptopurina, 6-MP).

**Lleve consigo una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cada vez que reciba un medicamento nuevo.**

#### **¿Cómo debo tomar ABRILADA?**

- ABRILADA se administra mediante una inyección bajo la piel. Su proveedor de atención médica le dirá con qué frecuencia debe ponerse una inyección de ABRILADA. Esto se basa en su afección a tratar. **No se inyecte ABRILADA con más frecuencia de la que le recetaron.**
- Consulte las **Instrucciones de uso** dentro de la caja para ver las instrucciones completas de la forma correcta de preparar e inyectar ABRILADA.
- Asegúrese de que se le ha mostrado cómo inyectar ABRILADA antes de hacerlo usted mismo. Puede llamar a su proveedor de atención médica o al 1-800-438-1985 si tiene alguna pregunta sobre cómo ponerse una inyección. Alguien que conoce también puede ayudarle con la inyección después de que se le haya enseñado cómo preparar e inyectar ABRILADA.
- **No** intente inyectarse ABRILADA hasta que se le muestre la forma correcta de ponerse las inyecciones y lea y comprenda las instrucciones de uso. Si su proveedor de atención médica decide que usted o un cuidador puede aplicar las inyecciones de ABRILADA en casa, debe recibir capacitación sobre la forma correcta de preparar e inyectar ABRILADA.
- No omita ninguna dosis de ABRILADA a menos que su proveedor de atención médica le diga que está bien. Si olvida tomar ABRILADA, inyéctese una dosis tan pronto como se acuerde. Después, tome su siguiente dosis a la hora programada habitual. De esta forma volverá a lo programado. En caso de que no esté seguro de cuándo inyectar ABRILADA, llame a su proveedor de atención médica o farmacéutico.
- Si se aplica más ABRILADA de lo que se le dijo, llame a su proveedor de atención médica.

#### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ABRILADA?**

ABRILADA puede provocar efectos secundarios serios, incluidos los siguientes:

**Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ABRILADA?”**

- **Infecciones serias.**

Su proveedor de atención médica le examinará para detectar la tuberculosis y le hará una prueba para ver si tiene TB. Si su proveedor de atención médica cree que usted está en riesgo de padecer tuberculosis, se le puede tratar con un medicamento para la TB antes de comenzar el tratamiento con ABRILADA y durante el tratamiento con ABRILADA. Incluso si la prueba de TB es negativa, su proveedor de atención médica debe monitorearlo atentamente para detectar infecciones por TB mientras esté tomando ABRILADA. Las personas que obtuvieron un resultado negativo en la prueba cutánea de TB antes de recibir los productos de adalimumab han presentado TB activa. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas mientras recibe ABRILADA o después de recibirla:

- tos persistente
- pérdida de peso
- fiebre de grado bajo
- pérdida de grasa corporal y músculo

- **Infección por hepatitis B en personas portadoras del virus en la sangre.**

Si usted es portador del virus de la hepatitis B (un virus que afecta al hígado), el virus puede activarse mientras utiliza ABRILADA. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento, mientras esté usando ABRILADA y durante varios meses después de interrumpir el tratamiento con ABRILADA. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B:

- dolores musculares
- se siente muy cansado
- orina oscura
- la piel o los ojos se ven amarillos
- poco o ningún apetito
- vómitos
- deposiciones de color arcilla
- fiebre
- escalofríos
- molestias estomacales
- erupción cutánea

- **Reacciones alérgicas.** Pueden producirse reacciones alérgicas en personas que utilizan ABRILADA. Llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas de una reacción alérgica seria:
  - urticaria
  - dificultad para respirar
  - hinchazón de la cara, los ojos, los labios o la boca
- **Problemas del sistema nervioso.** Los signos y los síntomas de un problema del sistema nervioso incluyen: entumecimiento u hormigueo, problemas de visión, debilidad en brazos o piernas y mareos.
- **Problemas sanguíneos.** Es posible que su cuerpo no produzca suficientes células sanguíneas que ayuden a combatir las infecciones o que ayuden a detener las hemorragias. Los síntomas incluyen fiebre que no desaparece, presentar hematomas o sangrado muy fácilmente o tener un aspecto muy pálido.
- **Nueva insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que ya padece.** Llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si presenta un empeoramiento nuevo de los síntomas de insuficiencia cardíaca mientras administra ABRILADA, lo que incluye:
  - falta de aire
  - aumento repentino de peso
  - hinchazón de los tobillos o pies
- **Reacciones inmunitarias, incluido un síndrome parecido al lupus.** Los síntomas incluyen molestias o dolor en el pecho que no desaparece, falta de aliento, dolor articular o erupción cutánea en las mejillas o los brazos que empeora con el sol. Los síntomas pueden mejorar cuando interrumpe el tratamiento con ABRILADA.
- **Problemas hepáticos.** Pueden producirse problemas hepáticos en las personas que usan medicamentos bloqueadores del TNF. Estos problemas pueden provocar insuficiencia hepática y la muerte. Comuníquese de inmediato con su proveedor de atención médica si presenta alguno de estos síntomas:
  - se siente muy cansado
  - falta de apetito o vómitos
  - la piel o los ojos se ven amarillos
  - dolor en el lado derecho del estómago (abdomen)
- **Psoriasis.** Algunas personas que utilizaban productos de adalimumab tenían psoriasis nueva o empeoramiento de la psoriasis que ya tenían. Informe a su proveedor de atención médica si presenta parches escamosos rojos o bultos elevados llenos de pus. Su proveedor de atención médica puede decidir interrumpir su tratamiento con ABRILADA.

**Llame a su proveedor de atención médica o busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de los síntomas anteriores. Puede que se interrumpa su tratamiento con ABRILADA.**

**Los efectos secundarios más frecuentes de ABRILADA incluyen los siguientes:**

- reacciones en el lugar de inyección: enrojecimiento, erupción cutánea, hinchazón, picazón o hematomas. Estos síntomas suelen desaparecer al cabo de unos días. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón alrededor del lugar de inyección que no desaparece en unos días o empeora.
- infecciones de las vías respiratorias altas (incluidas infecciones de los senos paranasales).
- dolores de cabeza.
- erupción cutánea.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ABRILADA. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparece. Consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico para obtener más información.

Llame a su médico para solicitar asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo conservar ABRILADA?**

- Conserve ABRILADA en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). Conserve ABRILADA en la caja original hasta su uso para protegerlo de la luz.
- **No congele ABRILADA.** No utilice ABRILADA si se ha congelado, incluso si fue descongelado.
- Se puede usar ABRILADA refrigerado hasta la fecha de caducidad impresa en la caja de ABRILADA, la pluma o la jeringa precargada. No utilice ABRILADA después de la fecha de caducidad.
- Si es necesario, por ejemplo, cuando esté de viaje, también puede conservar ABRILADA a temperatura ambiente hasta 30 °C (86 °F) durante un máximo de 30 días. Conserve ABRILADA en la caja original hasta su uso para protegerlo de la luz.
- Deseche ABRILADA si se ha mantenido a temperatura ambiente y no se ha utilizado en un plazo de 30 días.
- Anote la fecha en que retiró ABRILADA por primera vez del refrigerador en los espacios proporcionados en la caja de la pluma de ABRILADA o en la caja de la jeringa precargada.
- No almacene ABRILADA en un lugar con frío o calor extremos.
- El medicamento en ABRILADA debe ser de transparente e incoloro a marrón muy claro. No utilice una pluma o una jeringa precargada si el líquido está turbio, ha cambiado de color o contiene escamas o partículas.
- No deje caer ni aplaste ABRILADA. La jeringa precargada es de vidrio.

**Mantenga ABRILADA, los suministros de inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**

#### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de ABRILADA**

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos de los indicados en la Guía del medicamento. No utilice ABRILADA para una afección para la que no se haya prescrito. No administre ABRILADA a otras personas, incluso si tienen la misma afección. Puede dañarlos. Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre ABRILADA. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre ABRILADA escrita para profesionales de la salud.

#### **¿Cuáles son los ingredientes de ABRILADA?**

**Ingrediente activo:** adalimumab-afzb

Pluma ABRILADA 40 mg/0.8 ml, jeringa precargada ABRILADA 40 mg/0.8 ml, jeringa precargada ABRILADA 20 mg/0.4 ml, jeringa precargada ABRILADA 10 mg/0.2 ml y vial de uso institucional ABRILADA 40 mg/0.8 ml:

**Ingredientes inactivos:** edetato disódico dihidrato, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.



Fabricado por Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Distribuido por Pfizer Labs  
División de Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Licencia de EE. UU. n.º 2001

LAB-1351-6.0

Para obtener más información, visite [www.Pfizer.com](http://www.Pfizer.com).

## INSTRUCCIONES DE USO

**ABRILADA (AH brill-ah-dah)**  
**(adalimumab-afzb)**  
**40 mg/0.8 ml**

**Pluma precargada de dosis única**  
**Inyección, para uso subcutáneo (bajo la piel)**

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

### Información de almacenamiento:

- Conserve la pluma ABRILADA en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Conserve la pluma ABRILADA en la caja original hasta su uso para protegerla de la luz.
- **No congele ABRILADA.** No utilice ABRILADA si se ha congelado, incluso si fue descongelado.
- Se puede usar ABRILADA refrigerado hasta la fecha de caducidad impresa en la caja o la pluma de ABRILADA. No utilice ABRILADA después de la fecha de caducidad.
- Si es necesario, por ejemplo, cuando esté de viaje, también puede conservar ABRILADA a temperatura ambiente hasta 30 °C (86 °F) durante un máximo de 30 días. Conserve ABRILADA en la caja original hasta su uso para protegerlo de la luz.
- Deseche ABRILADA si se ha mantenido a temperatura ambiente y no se ha utilizado en un plazo de 30 días.
- Registre la fecha en que retiró ABRILADA por primera vez del refrigerador en los espacios proporcionados en la caja de la pluma de ABRILADA.
- No almacene ABRILADA en un lugar con frío o calor extremos.
- No utilice la pluma si el líquido está turbio, descolorido o contiene escamas o partículas.
- La pluma precargada ABRILADA no está fabricada con látex de caucho natural.

Nota: La pluma precargada ABRILADA no están fabricadas con látex de caucho natural.

**Mantenga ABRILADA, los suministros de inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**

ABRILADA para inyección se presenta en una pluma desechable de un solo uso que contiene una dosis única del medicamento.

ABRILADA para inyección puede ser administrado por un paciente, cuidador o proveedor de atención médica. No intente inyectarse ABRILADA hasta que se le muestre la forma correcta de ponerse las inyecciones y lea y comprenda las instrucciones de uso. Si su proveedor de atención médica decide que usted o un cuidador puede aplicar las inyecciones de ABRILADA en casa, debe recibir capacitación sobre la forma correcta de preparar e inyectar ABRILADA. Es importante que lea, entienda y siga estas instrucciones para poder inyectar ABRILADA de la manera correcta.

Es importante que hable con su proveedor de atención médica para asegurarse de que entiende las instrucciones de dosificación de ABRILADA. Para ayudarlo a recordar cuándo inyectar ABRILADA, puede marcar su calendario con antelación. Llame a su proveedor de atención médica si usted o su cuidador tienen alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar ABRILADA.

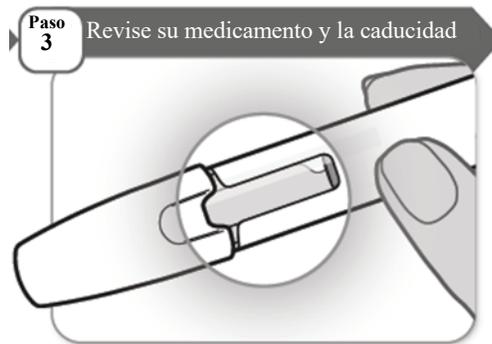
### Paso 1. Suministros que necesita

- Necesitará los siguientes suministros para cada inyección de ABRILADA. Busque una superficie limpia y plana para colocar los suministros.
  - 1 pluma ABRILADA (incluida dentro de la caja)
  - 1 hisopo con alcohol (incluido dentro de la caja)
  - 1 bola de algodón o gasa (no incluida en la caja de ABRILADA)

- 1 recipiente para objetos punzocortantes para desechar la pluma (no incluido en la caja de ABRILADA). Consulte el paso 10 “Desechar la pluma usada” al final de estas instrucciones de uso.

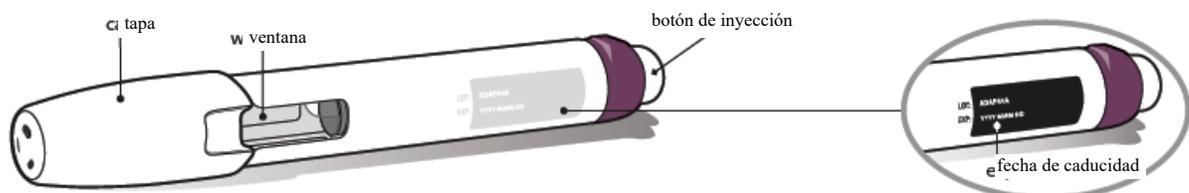
## Paso 2. Preparación

- Saque la caja de ABRILADA del refrigerador.
- Asegúrese de que el nombre ABRILADA aparece en la caja y en la etiqueta de la pluma precargada.
- Saque 1 pluma ABRILADA y el hisopo con alcohol. Mantenga la pluma alejada de la luz solar directa. Coloque la caja original con las plumas sin usar en el refrigerador.
- **No** utilice la pluma si:
  - se le ha caído la pluma o la caja que la contiene
  - se ha congelado o descongelado
  - se ha mantenido bajo la luz solar directa
  - parece estar dañada
  - los sellos de una caja nueva están rotos
  - ha estado fuera del refrigerador durante más de 30 días
  - la fecha de caducidad ha pasado
  - el líquido está turbio, descolorido o tiene escamas o partículas
- Para una inyección más cómoda, puede dejar la pluma a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos antes de la inyección.
- **No** caliente ABRILADA de ninguna otra manera (por ejemplo, no lo caliente en un microondas ni en agua caliente).
- **No** agite la pluma. Agitarla puede dañar el medicamento.
- Lávese las manos con agua y jabón, y séqueselas por completo.
- **No** retire la tapa hasta que esté listo para inyectar.



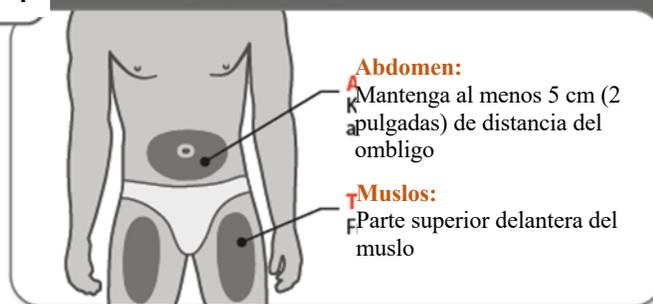
- Observe atentamente su medicamento en la ventana.
- Asegúrese de que el medicamento de la pluma es transparente, de incoloro a marrón muy claro y que no contiene escamas ni partículas.
- Es normal ver una o más burbujas de aire en la ventana.
- Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma. A continuación se muestra la ubicación de la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma. **No** utilice la pluma si la fecha de caducidad ha pasado.

Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, póngase en contacto con su proveedor de atención médica o farmacéutico.



¡Paso  
4

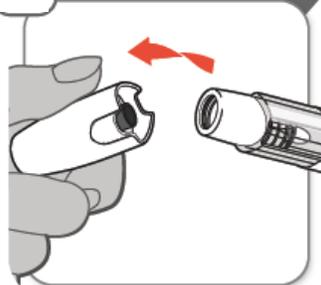
Elija y prepare el lugar de inyección



- Elija un lugar de inyección diferente cada vez que se administre una inyección:
  - Utilice solo la parte delantera de los muslos o la parte inferior del abdomen (barriga) como se muestra. Si elige el abdomen, no utilice el área de 5 cm (2 pulgadas) alrededor del ombligo.
  - Cada nueva inyección debe administrarse al menos a 2.5 cm (1 pulgada) de un lugar que haya usado antes.
- **No inyecte** en zonas óseas o áreas de la piel con hematomas, enrojecimiento, dolor (sensibilidad) o endurecimiento. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
  - Si tiene psoriasis, no inyecte directamente en ninguna zona de la piel levantada, gruesa, enrojecida o escamosa, ni en lesiones en la piel.
- **No** se inyecte a través de la ropa.
- Limpie el lugar de inyección con el hisopo con alcohol.
- Deje que el lugar de inyección se seque. **No** abanique ni sople la zona limpia.
- **No** vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.

Paso  
5

Retire la tapa



- Gire y retire la tapa.
- Tire la tapa en un recipiente para objetos punzocortantes. No la necesitará de nuevo.

**Importante:** manipule la pluma con cuidado para evitar lesiones accidentales por pinchazos de aguja.

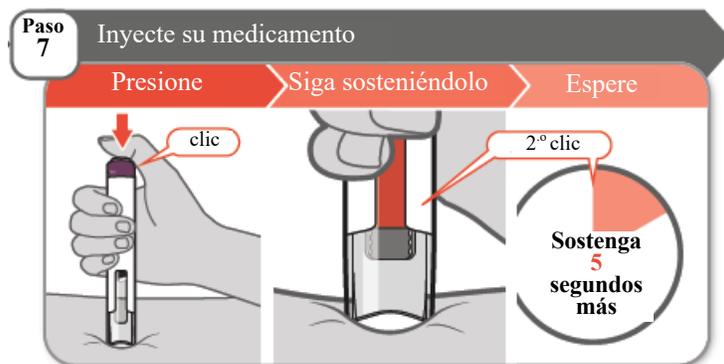
**Nota:** el capuchón de la aguja permanece dentro de la tapa tras retirarla.



- **Presione** la pluma firmemente contra la piel a 90 grados, como se muestra en el diagrama.

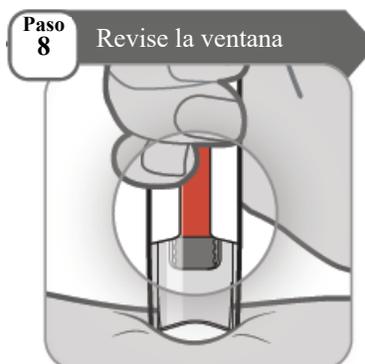
**Nota:** la aguja se introduce en la piel al empujar la pluma hacia abajo. Solo podrá presionar el botón de inyección en el Paso 7 cuando esté presionando con firmeza.

- **Sostenga la pluma contra la piel hasta el Paso 9.**

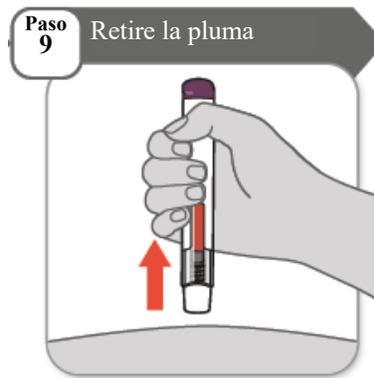


- **Pulse** el botón de inyección hasta abajo y escuchará un clic. El clic significa el inicio de la inyección.
- **Siga sosteniendo** la pluma firmemente contra la piel mientras la barra naranja se mueve a través de la ventana. Escuchará un segundo clic.
- **Espere** al menos 5 segundos más después del segundo clic para asegurarse de que recibe la dosis completa del medicamento.

**Nota:** si no puede pulsar el botón de inyección, es porque no está empujando la pluma con suficiente firmeza en el lugar de inyección. Consulte la sección Preguntas y respuestas a la derecha de estas Instrucciones de uso para obtener más información sobre qué hacer si el botón de inyección no se presiona.



- Debería ver una barra naranja en la ventana.
- **No retire la pluma hasta que haya esperado al menos 5 segundos después del segundo clic y hasta que la barra naranja llene completamente la ventana.**



- **Retire** la pluma de la piel.

**Nota:** después de retirar la pluma de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.

- Si la ventana no se ha vuelto naranja, significa que no ha recibido una dosis completa. Llame inmediatamente a su proveedor de atención médica o farmacéutico.
- **No se inyecte otra dosis.**



- Coloque la pluma usada en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso. **No** tire las plumas (deseche) a la basura doméstica.
- Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico que:
  - esté fabricado con plástico de uso rudo,
  - pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a las perforaciones, sin que los objetos punzocortantes puedan salir,
  - se mantenga en posición vertical y estable durante el uso,
  - sea resistente a fugas, y
  - esté correctamente etiquetado para advertir de residuos peligrosos dentro del recipiente.
- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir los lineamientos de su comunidad para la correcta eliminación de este recipiente. Puede haber leyes estatales o locales sobre cómo debe desechar las agujas y las jeringas usadas. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes, y para obtener información específica sobre la eliminación de estos objetos en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA en <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.

- **No** deseche el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura doméstica a menos que lo permitan los lineamientos locales. **No** recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.



- Observe atentamente el lugar de inyección. Si hay sangre, utilice una bola de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
- **No** frote el lugar de inyección.

**Nota:** almacene las plumas no utilizadas en el refrigerador en la caja original.

## Preguntas y respuestas

### ¿Qué debo hacer con mi pluma si se ha caído?

No la utilice, incluso si no parece dañada. Deseche la pluma de la misma forma que la pluma usada. Deberá utilizar una pluma nueva para ponerse la inyección.

### ¿Puedo usar la pluma directamente desde el refrigerador?

Sí, sin embargo, es posible que el uso de la pluma a temperatura ambiente reduzca el escozor o las molestias. Si deja que su pluma alcance la temperatura ambiente antes de su uso, debe mantenerla alejada de la luz solar directa, ya que esto puede dañar su medicamento.

### ¿Qué debo hacer si necesito viajar?

Cuando esté de viaje, puede conservar la pluma en su caja a temperatura ambiente hasta 30 °C (86 °F) durante un máximo de 30 días.

### ¿Está bien que agite la pluma antes de usarla?

No, no agite la pluma. Agitarla puede dañar el medicamento. Cuando revise su medicamento, incline suavemente la pluma hacia delante y hacia atrás mientras mira detenidamente la ventana. Es normal ver una o más burbujas de aire.

### ¿Tengo que eliminar las burbujas de aire antes de usar la pluma?

No, no intente eliminar las burbujas de aire.

### Han aparecido gotas de medicamento en la punta de la aguja. ¿Está bien?

Sí, es normal ver unas gotas de medicamento en la punta de la aguja al retirar la tapa.

### ¿Puedo volver a insertar la aguja si cambio de opinión sobre dónde quiero ponerme la inyección?

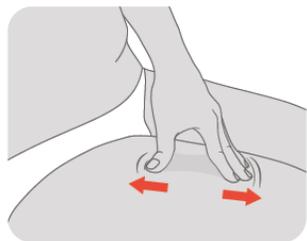
No, **no debe** volver a insertar la aguja en la piel. Si cambia de opinión, necesitará una pluma de repuesto si la aguja ya se ha insertado en la piel. Después de pulsar el botón de inyección, no debe levantar la pluma de la piel hasta que la inyección haya terminado.

### Empujé la pluma contra la piel, pero no pude presionar el botón. ¿Qué debo hacer?

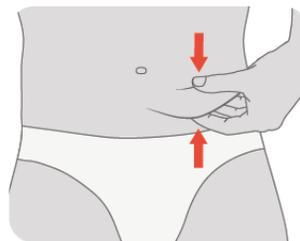
Retire el dedo del botón de inyección y presione la pluma con más firmeza contra la piel. A continuación, vuelva a intentar pulsar el botón. Si esto no funciona, estirar la piel puede hacer que el lugar de inyección sea más firme, lo que facilita la presión del botón de inyección.

### ¿Puedo pellizcar o estirar la piel de la zona de inyección?

Sí, pellizcar o estirar la piel antes de la inyección puede hacer que el lugar de inyección sea más firme, lo que facilita presionar el botón de inyección.



Método de estiramiento



Método de pellizco

### ¿Tengo que mantener presionado el dedo sobre el botón de inyección durante toda la inyección?

No, puede dejar de pulsar el botón cuando haya comenzado la inyección. Sin embargo, asegúrese de sostener la pluma firmemente contra la piel. La pluma seguirá administrando su medicamento.

### ¿Cuánto tiempo durará la inyección?

Desde el momento en que la dosis comienza hasta que oye el 2.º clic, suele tardar entre 3 y 10 segundos. Después del segundo clic, debe continuar sosteniendo la pluma en su sitio durante al menos 5 segundos más para asegurarse de administrar la dosis completa.

### ¿Qué debo hacer si veo más que una pequeña gota de medicamento en la piel después de ponerme la inyección?

Esta vez no tiene que hacer nada, pero para su siguiente inyección espere más tiempo antes de retirar la pluma de la piel para asegurarse de que todo el medicamento se haya introducido en la piel.

### ¿Qué debo hacer si tengo alguna pregunta sobre mi pluma o medicamento ABRILADA?

Póngase en contacto con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.



Fabricado por Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Distribuido por Pfizer Labs  
División de Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Licencia de EE. UU. n.º 2001

LAB-1352-4.0

Revisado: 4/2024

**INSTRUCCIONES DE USO**  
**ABRILADA (AH brill-ah-dah)**  
**(adalimumab-afzb)**  
**10 mg/0.2 ml, 20 mg/0.4 ml, 40 mg/0.8 ml**  
**Jeringa precargada de dosis única**

**Inyección, solo para uso subcutáneo (bajo la piel)**

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

**Información de almacenamiento:**

- Conserve la jeringa precargada ABRILADA en el refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Conserve la jeringa precargada ABRILADA en la caja original hasta su uso para protegerla de la luz.
- **No congele ABRILADA.** No utilice ABRILADA si se ha congelado, incluso si fue descongelado.
- Se puede usar ABRILADA refrigerado hasta la fecha de caducidad impresa en la caja de ABRILADA o la jeringa precargada. No utilice ABRILADA después de la fecha de caducidad.
- Si es necesario, por ejemplo, cuando esté de viaje, también puede conservar ABRILADA a temperatura ambiente hasta 30 °C (86 °F) durante un máximo de 30 días. Conserve ABRILADA en la caja original hasta su uso para protegerlo de la luz.
- Deseche ABRILADA si se ha mantenido a temperatura ambiente y no se ha utilizado en un plazo de 30 días.
- Registre la fecha en que retiró ABRILADA por primera vez del refrigerador en los espacios proporcionados en la caja de la jeringa precargada de ABRILADA.
- No almacene ABRILADA en un lugar con frío o calor extremos.
- No utilice una jeringa precargada si el líquido está turbio, ha cambiado de color o contiene escamas o partículas.
- No deje caer ni aplaste ABRILADA. La jeringa precargada es de vidrio.

Nota: La jeringa precargada ABRILADA no están fabricadas con látex de caucho natural.

**Mantenga ABRILADA, los suministros de inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**

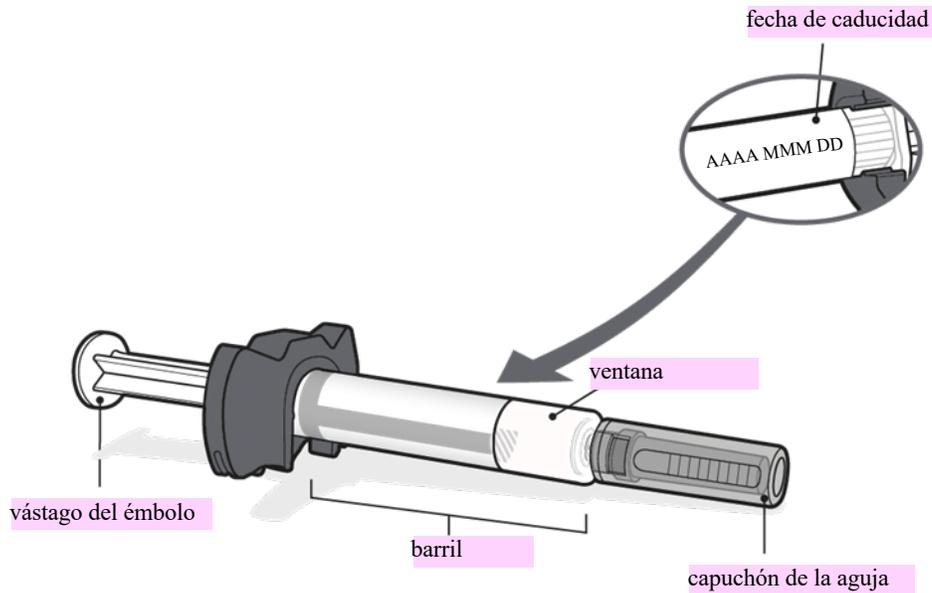
ABRILADA para inyección se presenta en una jeringa precargada desechable de un solo uso que contiene una dosis única del medicamento.

ABRILADA para inyección puede ser administrado por un paciente, cuidador o proveedor de atención médica. No intente inyectarse ABRILADA hasta que se le muestre la forma correcta de ponerse las inyecciones y lea y comprenda las instrucciones de uso. Si su proveedor de atención médica decide que usted o un cuidador puede aplicar las inyecciones de ABRILADA en casa, debe recibir capacitación sobre la forma correcta de preparar e inyectar ABRILADA. Es importante que lea, entienda y siga estas instrucciones para poder inyectar ABRILADA de la manera correcta.

Es importante que hable con su proveedor de atención médica para asegurarse de que entiende las instrucciones de dosificación de ABRILADA. Para ayudarle a recordar cuándo inyectar ABRILADA, puede marcar su calendario con antelación. Llame a su proveedor de atención médica si usted o su cuidador tienen alguna pregunta sobre la forma correcta de inyectar ABRILADA.

**Paso 1. Suministros que necesita**

- Necesitará los siguientes suministros para cada inyección de ABRILADA. Busque una superficie limpia y plana para colocar los suministros.
  - 1 jeringa precargada ABRILADA en una bandeja dentro de la caja
  - 1 hisopo con alcohol dentro de la caja
  - 1 bola de algodón o gasa (no incluida en la caja de ABRILADA)
  - 1 recipiente para objetos punzocortantes para desechar la jeringa precargada (no incluido en la caja de ABRILADA). Consulte el paso 10 “Desechar la jeringa usada” al final de estas instrucciones de uso.



## Paso 2. Preparación

- Saque la caja de ABRILADA del refrigerador.
  - Abra la caja y saque la bandeja que contiene la jeringa precargada.
  - Asegúrese de que el nombre ABRILADA aparece en la bandeja de dosis y en la etiqueta de la jeringa precargada.
  - Revise la caja y la bandeja. **No** la utilice si:
    - se ha caído
    - se ha congelado o descongelado
    - parece estar dañada
    - los sellos de una caja nueva están rotos
    - ha estado fuera del refrigerador durante más de 30 días
    - la fecha de caducidad ha pasado
- Lávese las manos con agua y jabón, y séqueselas por completo.

Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, póngase en contacto con su proveedor de atención médica o farmacéutico.



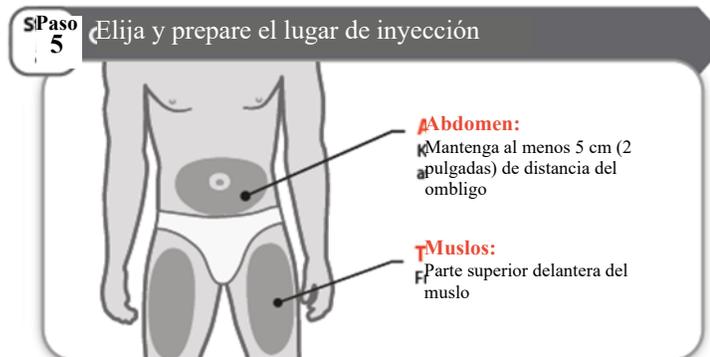
- Retire el sello de papel de la bandeja.
- Saque 1 jeringa precargada de la bandeja y coloque la caja original con las jeringas precargadas sin usar en el refrigerador.
- **No** use la jeringa si:
  - parece estar dañada
  - se ha mantenido bajo la luz solar directa
  - el líquido está turbio, descolorido o tiene escamas o partículas
- No agite la jeringa. Agitarla puede dañar el medicamento.
- Para una inyección más cómoda, deje la jeringa precargada a temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos antes de la inyección.
- No caliente ABRILADA de ninguna otra manera (por ejemplo, no lo caliente en un microondas ni en agua caliente).
- **No** retire el capuchón de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para inyectar.

**Sujete siempre la jeringa precargada por el cilindro para evitar daños.**



- Observe atentamente su medicamento en la ventana.
- Asegúrese de que el medicamento de la jeringa precargada es transparente, de incoloro a marrón muy claro y no presenta escamas ni partículas.
- Es normal ver una o más burbujas de aire en la ventana.
- Revise la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada, tal como se muestra en la figura del paso 1. No utilice la jeringa precargada si la fecha de caducidad ha pasado.

Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, póngase en contacto con su proveedor de atención médica o farmacéutico.



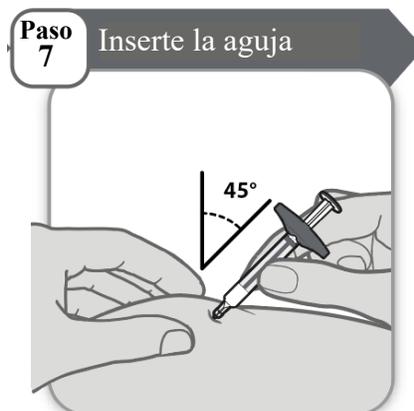
- Elija un lugar de inyección diferente cada vez que se administre una inyección.
  - Utilice solo la parte delantera de los muslos o la parte inferior del abdomen (barriga) como se muestra. Si elige el abdomen, no utilice el área de 5 cm (2 pulgadas) alrededor del ombligo.

- Cada nueva inyección debe administrarse al menos a 2.5 cm (1 pulgada) de un lugar que haya usado antes.
- **No inyecte** en zonas óseas o áreas de la piel con hematomas, enrojecimiento, dolor (sensibilidad) o endurecimiento. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
  - Si tiene psoriasis, no inyecte directamente en ninguna zona de la piel levantada, gruesa, enrojecida o escamosa, ni en lesiones en la piel.
- **No** se inyecte a través de la ropa.
- Limpie el lugar de inyección con el hisopo con alcohol.
- Deje que el lugar de inyección se seque. **No** abanique ni sople la zona limpia.
- **No** vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.



- Sujete la jeringa precargada por el cilindro. Retire con cuidado el capuchón de la aguja manteniéndolo lejos de su cuerpo cuando esté listo para inyectar.
- Es normal ver una gota de líquido en el extremo de la aguja.
- Tire el capuchón de la aguja en un recipiente para objetos punzocortantes.

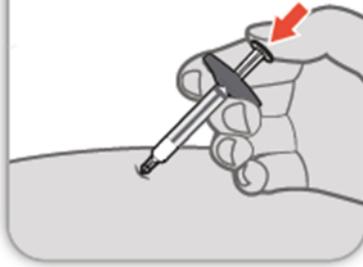
**Nota:** tenga cuidado cuando manipule la jeringa precargada para evitar lesiones accidentales por pinchazos de aguja.



- Pellizque suavemente un pliegue de piel en el lugar de inyección limpio.
- Inserte la aguja en toda su profundidad en la piel, en **un ángulo de 45 grados**, como se muestra.
- Una vez introducida la aguja, suelte la piel pellizcada.

**Paso  
8**

Inyecte el medicamento



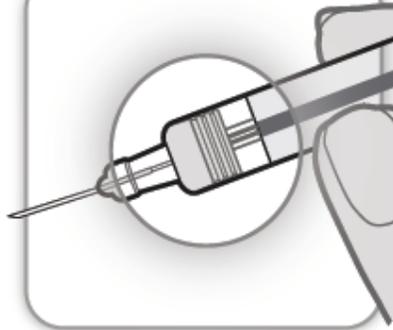
- Con una presión lenta y constante, empuje el vástago del émbolo hacia abajo hasta que el cilindro esté vacío.

**Nota:** se recomienda mantener la jeringa precargada en la piel durante otros 5 segundos después de haber presionado completamente el émbolo para asegurarse de que recibe la dosis completa del medicamento.

- Saque la aguja de la piel en el mismo ángulo con el que la introdujo.

**Paso  
9**

Revise su jeringa



- Compruebe que el medicamento se ha vaciado completamente de la jeringa precargada. Si el tapón gris no está en la posición mostrada, es posible que no haya inyectado todo el medicamento. Póngase en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente.
- **Nunca vuelva a insertar la aguja.**
- **Nunca vuelva a poner la tapa en la aguja.**

**SPaso 110** Deseche la jeringa usada



- Coloque la jeringa usada en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso. **No** tire las jeringas (deseche) en la basura doméstica.
- Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico que:
  - esté fabricado con plástico de uso rudo,
  - pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a las perforaciones, sin que los objetos punzocortantes puedan salir,
  - se mantenga en posición vertical y estable durante el uso,
  - sea resistente a fugas, y
  - esté correctamente etiquetado para advertir de residuos peligrosos dentro del recipiente.
- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir los lineamientos de su comunidad para la correcta eliminación de este recipiente. Puede haber leyes estatales o locales sobre cómo debe desechar las agujas y las jeringas usadas. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes, y para obtener información específica sobre la eliminación de estos objetos en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA en <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.
- **No** deseche el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura doméstica a menos que lo permitan los lineamientos locales. **No** recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

**SPaso 111** Después



- Observe atentamente el lugar de inyección. Si hay sangre, utilice una bola de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
- **No** frote la zona.

**Nota:** almacene las jeringas no utilizadas en el refrigerador en la caja original.

## **Preguntas y respuestas**

### **¿Qué debo hacer con mi jeringa precargada si se ha caído?**

No la utilice si se ha caído o si la caja que contiene la jeringa precargada se ha caído aunque parezca que no se ha dañado. Deseche la jeringa precargada de la misma forma que la jeringa precargada usada. Deberá utilizar una jeringa precargada nueva para ponerse la inyección.

### **¿Puedo usar la jeringa precargada directamente desde el refrigerador?**

Sí, sin embargo, es posible que el uso de la jeringa precargada a temperatura ambiente reduzca el escozor o las molestias. Si deja que su jeringa precargada alcance la temperatura ambiente antes de su uso, debe mantenerla alejada de la luz solar directa, ya que esto puede dañar el medicamento.

### **¿Qué debo hacer si necesito viajar?**

Cuando esté de viaje, puede conservar la jeringa precargada en su caja a temperatura ambiente hasta 30 °C (86 °F) durante un máximo de 30 días.

### **¿Está bien agitar la jeringa precargada antes de usarla?**

No, no agite la jeringa precargada. Agitarla puede dañar el medicamento. Cuando revise su medicamento, incline suavemente la jeringa hacia delante y hacia atrás mientras mira detenidamente la ventana. Es normal ver una o más burbujas.

### **¿Tengo que eliminar las burbujas de aire antes de usar la jeringa precargada?**

No, no intente eliminar las burbujas de aire.

### **Han aparecido gotas de medicamento en la punta de la aguja. ¿Está bien?**

Sí, es normal ver unas gotas de medicamento en la punta de la aguja cuando se retira el capuchón de la aguja.

### **¿Puedo volver a insertar la aguja en la piel?**

No, no debe volver a insertar la aguja en la piel. Necesitará una jeringa precargada de repuesto si la aguja ya se ha insertado en la piel.

### **¿Cuánto tiempo durará la inyección?**

La administración de la dosis durará aproximadamente de 2 a 5 segundos. Recuerde mantener la jeringa precargada en su sitio durante al menos 5 segundos después de haber presionado el émbolo hasta el fondo.

### **¿Qué debo hacer si tengo alguna pregunta sobre mi jeringa precargada o mi medicamento?**

Póngase en contacto con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.



Fabricado por Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Distribuido por Pfizer Labs  
División de Pfizer Inc.  
Nueva York, NY 10001

Licencia de EE. UU. n.º 2001

LAB-1353-4.0

Revisado: 4/2024