

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Idacio 40 mg/0,8 ml solución inyectable ~~para uso~~ pediátrico

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante producido en células de Ovario de Hámster Chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyectable)

Solución transparente, incolora.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**Artritis idiopática juvenil*Artritis idiopática juvenil poliarticular*

Idacio en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Idacio puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia ver sección 5.1). No se ha estudiado el uso de Idacio en pacientes menores de 2 años.

*Artritis asociada a enteritis*

Idacio está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a enteritis activa en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional (ver sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Hidradenitis supurativa (HS) en adolescentes

Idacio está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa (ver secciones 5.1 y 5.2).

Uveítis pediátrica

Idacio está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes al tratamiento convencional, o en los que el tratamiento convencional no es adecuado.

**4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Idacio debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las patologías en las que Idacio está indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Idacio (ver sección 4.4). A los pacientes tratados con Idacio se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes se pueden autoinyectar Idacio si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

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

PosologíaPoblación pediátrica*Artritis idiopática juvenil*Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Idacio para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Idacio se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

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

<u>Peso del paciente</u>	<u>Pauta Posológica</u>
10 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

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

No hay un uso relevante de Idacio en pacientes menores de 2 años para esta indicación. Idacio puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

Artritis asociada a enteritis

La dosis recomendada de Idacio para pacientes a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Idacio se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

**Tabla 2. Dosis de Idacio para pacientes con artritis asociada a enteritis**

<b>Peso del paciente</b>	<b>Pauta Posológica</b>
15 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

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

Idacio puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

*Psoriasis pediátrica en placas*

La dosis recomendada de Idacio para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Idacio se administra en inyección por vía subcutánea.

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

<b>Peso del paciente</b>	<b>Pauta Posológica</b>
15 kg hasta < 30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

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

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

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

No existe una recomendación de uso específica para Idacio en niños menores de 4 años para esta indicación.

Idacio puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

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

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección 5.2).

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

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Idacio 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Idacio. Durante el tratamiento con Idacio se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Se debe evaluar de forma periódica el beneficio y el riesgo del tratamiento continuado a largo plazo (ver datos en adultos en sección 5.1).

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de hidradenitis supurativa no es relevante.

Idacio puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

*Enfermedad de Crohn pediátrica*

La dosis recomendada de Idacio para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Idacio se administra en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 4. Dosis de Idacio para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn**

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2</li> </ul> <p>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2</li> </ul>	20 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2</li> </ul> <p>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2</li> </ul>	40 mg en semanas alternas

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la dosis:

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

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

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

Idacio puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

*Uveítis pediátrica*

La dosis recomendada de Idacio en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). Idacio se administra en inyección por vía subcutánea.

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

**Tabla 5. Dosis de Idacio para pacientes pediátricos con uveítis**

Peso del Paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Cuando se inicie la terapia con Idacio, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años (ver sección 5.2).

El uso de Idacio en niños menores de 2 años en esta indicación no es relevante.

Se recomienda que el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo sea evaluado anualmente (ver sección 5.1).

Idacio puede estar disponible en otras dosis y/o presentaciones en función de las necesidades individuales del tratamiento.

#### Insuficiencia renal y/o hepática

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

#### Forma de administración

Idacio se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto.

Idacio está disponible en otras presentaciones.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar de forma clara el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

#### Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Por lo tanto, se debe controlar estrechamente a los pacientes para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Idacio. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, se debe continuar controlando a los pacientes durante este periodo.

El tratamiento con Idacio no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Idacio en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis (ver *Otras infecciones oportunistas*).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Idacio se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Idacio debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

cuando consideren el uso de Idacio en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

*Infecciones graves*

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab. Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

*Tuberculosis*

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

Antes de iniciar el tratamiento con Idacio, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, en especial en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Idacio (ver sección 4.3).

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Idacio debe ser cuidadosamente considerado.

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

Si se diagnostica tuberculosis latente, se deberá iniciar el tratamiento con una profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento con Idacio y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con Idacio en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

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

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

*Otras infecciones oportunistas*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con Idacio. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

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

**Reactivación de Hepatitis B**

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral) incluyendo Idacio, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Idacio. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se controlarán estrechamente los signos y síntomas de infección por activa VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Idacio. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Idacio e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

**Efectos neurológicos**

Los antagonistas del TNF incluyendo Idacio se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben considerar con precaución el uso de Idacio en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Idacio. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Idacio y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis no infecciosa intermedia para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

**Reacciones alérgicas**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**Inmunosupresión

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

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

Se ha notificado la aparición de neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años), incluyendo adalimumab en el entorno poscomercialización.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de neoplasias malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y adalimumab debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Idacio (ver sección 4.8).

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Idacio (ver sección 4.8).

En todos los pacientes, y en particular en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extenso o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Idacio. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de neoplasias malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab comparado con el grupo control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Por



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias malignas por fumar en exceso.

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

#### Reacciones hematológicas

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

#### Vacunas

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

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, que se actualice el calendario de vacunaciones de acuerdo con las directrices de inmunización en vigor antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab.

Idacio debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Idacio está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Idacio debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

#### Procesos autoinmunes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

El tratamiento con Idacio puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Idacio y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Idacio (ver sección 4.8).

Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra. (Ver sección 4.5).

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros FAMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF. (Ver sección 4.5).

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab o es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Idacio que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con adalimumab, es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Ver Vacunas arriba.

Excipientes con efecto conocido

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

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

La administración conjunta de Idacio y anakinra no está recomendada (ver sección 4.4 "Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF").

La administración conjunta de Idacio y abatacept no está recomendada (ver sección 4.4 "Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF").

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil.

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

##### Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que termina con, al menos, un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7%) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8%) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustado 1,31, 95% IC 0,38-4,52) y 16/152 (10,5%) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14, IC 95% 0,31-4,16). El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95% 0,45 a 2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos de nacimiento menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF $\alpha$ , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.

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

##### Lactancia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

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

#### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Idacio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Idacio (ver sección 4.8)

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

Se han notificado también con el uso de Idacio infecciones mortales o potencialmente mortales (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

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

##### Población pediátrica

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencias en la Tabla 6: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8, aparece un asterisco (\*) en la columna Sistema de clasificación de órganos (SOC).

**Tabla 6. Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía herpética)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo <i>mycobacterium avium</i> ), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis <sup>1)</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma** , neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia <sup>1)</sup>
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T <sup>1)</sup> carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) <sup>1)</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis <sup>1)</sup> , vasculitis
	Raras	Anafilaxia <sup>1)</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Lípidos elevados
	Frecuentes	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión radicular
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular <sup>1)</sup> , temblor,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

	Raras	neuropatía Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1)</sup>
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio <sup>1)</sup> , arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubefacción, hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar <sup>1)</sup> , Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural <sup>1)</sup>
	Raras	Fibrosis pulmonar <sup>1)</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome Sicca
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal <sup>1)</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, bilirrubina elevada
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B <sup>1)</sup> hepatitis autoinmune <sup>1)</sup>
	No conocida	Fallo hepático <sup>1)</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) <sup>1)</sup> , urticaria, cardenales (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia <sup>1)</sup> , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculitis cutánea <sup>1)</sup> reacción liquenoide en la piel <sup>1)</sup>
No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis <sup>1)</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo creatina fosfoquinasa en sangre elevada)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lupus <sup>1)</sup>
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en la zona de inyección (incluyendo eritema en la zona de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia <sup>1)</sup>
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Trastornos de la coagulación y hemorrágicos (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), determinación de autoanticuerpos positiva (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), lactato deshidrogenasa en sangre elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteración de la cicatrización

\*Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8

\*\*incluyendo los estudios de extensión abierta.

<sup>1)</sup>incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

#### Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

#### Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Reacciones en la zona de inyección*

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en la zona de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en la zona de administración.

##### *Infecciones*

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

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

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

*Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos*

No se han observado neoplasias malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a enteritis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

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

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año, aproximadamente. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

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

*Autoanticuerpos*

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

*Efectos hepatobiliares*

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a enteritis, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT  $\geq 3$  SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT  $\geq 3$  SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos pautas de administración ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la ALT  $\geq 3$  sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

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

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

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

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1) en pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT  $\geq 3$  SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

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

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo [vigilanciachile@fresenius-kabi.com](mailto:vigilanciachile@fresenius-kabi.com).

#### **4.9 Sobredosis**

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Idacio es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Mecanismo de acción

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

Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 0,1-0,2 nM).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Idacio, se observó una rápida disminución de los niveles de los componentes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva, PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) comparado con el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

inicial en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles plasmáticos de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartilago también disminuyeron tras la administración de Idacio. Los pacientes tratados con Idacio generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

pJIA I

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de adalimumab en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de FAMEs o prednisona ( $\leq 0.2$  mg /kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 40 mg de Idacio en semanas alternas durante 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase inicial abierta se presenta en la Tabla 7.

**Tabla 7. Distribución de pacientes por edad y dosis de adalimumab recibida en la fase inicial abierta.**

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

Los pacientes que demostraron respuesta ACR pediátrico-30 en la Semana 16 fueron candidatos para ser aleatorizados en una fase doble ciego, y recibir Idacio 24 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 32 semanas adicionales o hasta brote de la enfermedad, en semanas alternas. Los criterios de brote de la enfermedad se definieron como un empeoramiento  $\geq 30\%$  desde el nivel basal en  $\geq 3$  de 6 criterios ACR-pediátricos básicos, en  $\geq 2$  articulaciones activas y mejora de  $> 30\%$  en no más de 1 de 6 criterios. Después de 32 semanas de tratamiento o en el brote de la enfermedad, los pacientes fueron candidatos para ser reclutados en la fase de extensión abierta.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

**Tabla 8. Respuesta ACR-pediátrico 30 en el ensayo de AIJ**

Extracto	MTX		No- MTX	
Fase				
Inicial abierta tras 16 semanas				
Respuesta ACR pediátrico 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de eficacia				
32 semanas doble ciego	Adalimumab /MTX (N = 38)	Placebo /MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Brote de la enfermedad después de 32 semanas <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Tiempo medio hasta brote de la enfermedad	>32 semanas	20 semanas	>32 semanas	14 semanas

<sup>a</sup> Respuestas ACR-pediátrico 30/50/70 en la Semana 48 significativamente mayores que aquellos pacientes tratados con placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

La respuesta global fue generalmente mejor y, menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con Idacio y Metotrexato comparado con Idacio sólo. Teniendo en cuenta estos resultados, se recomienda el uso de Idacio en combinación con Metotrexato y para uso en monoterapia en pacientes para los que el uso de Metotrexato no es apropiado (ver sección 4.2).

### pJIA II

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Idacio en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2-<4 años o con 4 años y peso inferior <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. Los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal de Idacio hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una dosis única vía inyección subcutánea durante al menos 24 semanas.

Durante el estudio la mayoría de los sujetos se trataron con metotrexato concomitante, con unas pocas notificaciones de tratamientos con corticoesteroides o AINEs.

En las Semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5% y del 90,0%, respectivamente, usando la aproximación de observación de datos. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la Semana 12 y en la Semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron ACR 30 pediátrico en la Semana 24 (n=27 de 30 pacientes), la respuesta ACR 30 pediátrica se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta en los pacientes que recibieron Idacio a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

### Artritis asociada a enteritis

Se evaluó la seguridad y eficacia de Idacio en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis asociada a enteritis moderada. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo durante 12 semanas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m<sup>2</sup> de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto al inicial de la Semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor y/o sensibilidad), que se alcanzó con una media de -62,6% (cambio porcentual medio de -88,9%) en pacientes en el grupo de adalimumab comparado con el -11,6% (cambio porcentual medio -50%) en pacientes en el grupo placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la Semana 156 para los 26 de 31 pacientes (84%) del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. A pesar de que no sea estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes mostraron mejoras clínicas en variables secundarias como el número de zonas de enteritis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la respuesta ACR pediátrica y la respuesta ACR 70 pediátrica.

*Adultos con artritis reumatoide*

Adalimumab se evaluó en más de 3.000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada en cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 120 meses.

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades  $\geq$  18 años, y que mostraban una respuesta ineficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg, o mostraron intolerancia a 10 mg de metotrexato semanales. Había tres grupos en este ensayo.

Al primero se le administraron inyecciones de placebo durante 52 semanas. Al segundo se le administraron 20 mg de adalimumab semanales durante 52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de adalimumab en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Una vez completadas las primeras 52 semanas, 457 pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de adalimumab /MTX en semanas alternas durante un máximo de 10 años.

En el ensayo de artritis reumatoide IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades  $\geq$  18 años. Los pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o bien seguir con su tratamiento reumatológico anterior siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de adalimumab o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

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

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

### Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Idacio que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos de artritis reumatoide I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 9. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	Ensayo de artritis reumatoide I <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide II <sup>a**</sup>		Ensayo de artritis reumatoide III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Adalimumab <sup>b</sup> n=113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Ensayo de artritis reumatoide I a las 24 semanas, Ensayo de artritis reumatoide II a las 26 semanas, y Ensayo de artritis reumatoide III a las 24 y 52 semanas

<sup>b</sup> 40 mg Idacio administrados en semanas alternas

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

\*\*p<0,01, Idacio *versus* placebo



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

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

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

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

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

En el ensayo de artritis reumatoide V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, el tratamiento combinado con adalimumab y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con adalimumab en la Semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la Semana 104 (ver Tabla 10).

**Tabla 10. Respuestas ACR en el Ensayo de artritis reumatoide V (Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/ MTX n=268	Valor p <sup>a</sup>	Valor p <sup>b</sup>	Valor p <sup>c</sup>
ACR 20						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Semana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

En la extensión abierta del ensayo de artritis reumatoide V, se mantuvieron las respuestas ACR tras un seguimiento de hasta un periodo de 10 años. De los 542 pacientes que fueron aleatorizados a recibir adalimumab 40 mg en semanas alternas, 170 pacientes continuaron con adalimumab 40 mg en semanas alternas hasta completar 10 años de tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Entre esos, 154 pacientes (90,6%) obtuvieron respuestas ACR 20; 127 pacientes (74,7%) obtuvieron respuestas ACR 50; y 102 pacientes (60,0%) obtuvieron respuestas ACR 70.

En la Semana 52, el 42,9% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado adalimumab/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 (PCR) < 2,6) comparado con el 20,6% de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4% de los pacientes en monoterapia con adalimumab. La combinación adalimumab/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ( $p < 0,001$ ) y a la monoterapia con adalimumab ( $p < 0,001$ ) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente moderada a grave. La respuesta a las dos monoterapias fue similar ( $p = 0,447$ ).

De los 342 sujetos inicialmente aleatorizados a recibir adalimumab en monoterapia o la combinación adalimumab /metotrexato que se incluyeron en la extensión abierta del estudio, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con adalimumab. Entre esos, se reportó que 109 sujetos (63,7%) estaban en remisión a los 10 años.

Respuesta radiográfica

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

En la extensión abierta del estudio de artritis reumatoide III, la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 8 y 10 años en un subgrupo de pacientes. A los 8 años, se evaluaron radiográficamente 81 de los 207 pacientes tratados con Idacio 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 48 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio desde el inicio en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes originalmente tratados con 40 mg de Idacio en semanas alternas se evaluaron radiográficamente. De estos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el basal en el índice total de Sharp modificado de 0,5 o menos.

**Tabla 11. Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el Ensayo de artritis reumatoide III**

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

<sup>a</sup>metotrexato

<sup>b</sup>IC 95% para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y Idacio.

<sup>c</sup>Basado en análisis de rango

<sup>d</sup>Estrechamiento del espacio articular

En el ensayo de artritis reumatoide V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ver Tabla 12).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

**Tabla 12. Principales cambios radiográficos en la Semana 52 en el Ensayo de artritis reumatoide V**

	MTX n=257 (IC 95%)	Adalimumab n=274 (IC 95%)	Adalimumab/MTX n=268 (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>	Valor p <sup>b</sup>	Valor p <sup>c</sup>
Índice Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Índice de erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Índice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

En las siguientes 52 semanas y en las 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio de la línea base del Índice Total de Sharp  $\leq$  0,5) fue significativamente mayor con el tratamiento combinado adalimumab /metotrexato (63,8% y 61,2% respectivamente) comparado con la monoterapia con metotrexato (37,4% y 33,5% respectivamente,  $p < 0,001$ ) y con la monoterapia con adalimumab (50,7%,  $p < 0,002$  y 44,5%,  $p < 0,001$  respectivamente).

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

Calidad de vida y rendimiento físico

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

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

*Psoriasis pediátrica en placas*

Se evaluó la eficacia de adalimumab en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado de 114 pacientes pediátricos desde los 4 años de edad con psoriasis crónica en placas grave (definida por una Valoración global del médico (PGA, por sus siglas en inglés)  $\geq 4$  o un BSA  $> 20\%$  o  $> 10\%$  con lesiones muy gruesas o con una respuesta PASI  $\geq 20$  o  $\geq 10$  (PASI, por sus siglas en inglés - Índice de gravedad y área de psoriasis) con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con tratamiento tópico, helioterapia o fototerapia.

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

**Tabla 13: Resultados de eficacia de psoriasis pediátrica en placas a las 16 semanas**

	MTX <sup>a</sup> N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: sin lesiones/lesiones mínimas	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotrexato

<sup>b</sup> P=0.027, adalimumab 0.8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> P=0.083, adalimumab 0.8 mg/kg versus MTX

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de PGA en al menos 2 grados). Entonces se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas observándose un índice de respuesta muy similar al obtenido previamente en el ensayo doble ciego: respuesta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 pacientes) y PGA de sin lesiones o mínimas lesiones de 52.6% (10 de 19 pacientes). Durante la fase abierta del estudio, la respuesta PASI 75 y el PGA de sin lesiones o mínimas lesiones se mantuvieron durante al menos 52 semanas adicionales sin nuevos hallazgos relevantes de seguridad.

*Psoriasis en placas en adultos*

Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (BSA  $\geq 10\%$  y PASI  $\geq 12$  o  $\geq 10$ ) que eran candidatos para tratamiento sistémico o fototerapia en ensayos aleatorizados doble ciego. El 73% de los pacientes incluidos en los Ensayos de Psoriasis I y II habían recibido previamente tratamiento sistémico o fototerapia. Se estudió también la seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave con psoriasis de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

mano y/o pie concomitante que eran candidatos para tratamiento sistémico en un ensayo aleatorizado doble ciego (Ensayo de Psoriasis III).

En el ensayo clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1.212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A, los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Tras 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75% respecto al valor basal), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de adalimumab en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta PASI  $\geq$  75 en la Semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a tratamiento activo en el periodo A, fueron re-aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de adalimumab en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media al inicio fue de 18,9 y la PGA abarcó desde "moderado" (53% de los pacientes incluidos) a "grave" (41%) o "muy grave" (6%).

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

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

En los ensayos de psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor basal en la Semana 16 (ver Tablas 14 y 15).

**Tabla 14. Ensayo Ps I (REVEAL) Resultados de eficacia a las 16 semanas**

	Placebo N=398 n (%)	40 mg de adalimumab en semanas alternas N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Sin lesiones/mínimas lesiones	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro

<sup>b</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo

**Tabla 15. Ensayo Ps II (CHAMPION) Resultados de eficacia a las 16 semanas**

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	40 mg de adalimumab en semanas alternas N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

<b>PGA: Sin lesiones/ mínimas lesiones</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
--	----------	-----------	---------------------------

<sup>a</sup> p<0,001 adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p<0,001 adalimumab vs. metotrexato

<sup>c</sup> p<0,01 adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p<0,05 adalimumab vs. metotrexato

En el ensayo de Psoriasis I, el 28% de pacientes que fueron respondedores PASI 75 y que fueron re-aleatorizados a placebo en la Semana 33 en comparación con el 5% de los pacientes que continuaron su tratamiento con adalimumab, p<0.001, experimentaron una "pérdida de respuesta adecuada" (puntuación PASI entre las Semanas 33 y 52 resultante en <PASI 50 respecto al valor basal, con un incremento mínimo de 6 puntos en el índice PASI a la Semana 33). De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la re-aleatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38% (25/66) y el 55% (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de retratamiento, respectivamente.

Un total de 233 respondedores PASI 75 en las Semanas 16 y 33 recibieron tratamiento continuo con adalimumab durante 52 semanas en el Ensayo de Psoriasis I, y continuaron con adalimumab en el estudio de extensión abierto. Las tasas de respuesta PASI 75 y PGA "sin lesiones" o "mínimas lesiones" en estos pacientes fue de 74,7% y 59,0%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (un total de 160 semanas). En un análisis en el cual todos los pacientes que salieron del estudio por efectos adversos o falta de eficacia, o quienes aumentaron la dosis, fueron considerados no respondedores, los índices de respuesta PASI 75 y PGA "sin lesiones" o "mínimas lesiones" después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (total de 160 semanas) fue de 69,6% y 55,7%, respectivamente.

Un total de 347 respondedores estables participaron en un estudio de extensión abierto de evaluación de retirada y re-tratamiento. Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis reaparecieron con un tiempo medio de recaída (descenso a PGA "moderado" o peor) de aproximadamente 5 meses.

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

Se demostraron mejoras significativas a Semana 16 en comparación con placebo (Ensayos I y II) y MTX (Ensayo I II) en el DLQI (Dermatology Life Quality Index – índice de calidad de vida en dermatología) En el Ensayo I las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

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

En el Ensayo Psoriasis III (REACH) se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 72 pacientes con psoriasis en placa crónica de moderada a grave y psoriasis en manos y/o pies. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 16 semanas. En la Semana 16, una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes que recibieron Idacio alcanzaron PGA "sin lesiones" o "mínimas lesiones" en las manos y/o pies en comparación con pacientes que recibieron placebo (30,6% frente 4,3%, respectivamente [P= 0.014]).

En el Ensayo Psoriasis IV se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab frente a placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis ungueal de moderada a grave. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de adalimumab seguido de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) o placebo durante 26 semanas seguido de un periodo de tratamiento abierto de adalimumab durante 26 semanas más. La valoración de la afectación ungueal de la psoriasis incluyó el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal modificado (mNAPSI), la Evaluación Global del Médico de la Psoriasis Ungueal (PGA-F) y el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) (ver Tabla 16).

Adalimumab demostró un beneficio para el paciente en el tratamiento de la psoriasis ungueal con diferentes grados de afectación cutánea (BSA  $\geq$  10% (60% de los pacientes) y BSA < 10% y  $\geq$  5% (40% de los pacientes)).

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

Variable	Semana 16 Placebo-Control		Semana 26 Placebo-Control		Semana 52 Abierto
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N=109	Adalimumab 40 mg en semanas alternas N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F sin lesiones/mínimas lesiones y $\geq$ 2 grados de mejoría (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Cambio porcentual en la puntuación NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo

Los pacientes tratados con adalimumab mostraron mejoría estadísticamente significativa en la Semana 26 en comparación con placebo en el DLQI.

#### *Hidradenitis supurativa en adolescentes*

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La eficacia de adalimumab para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se predice en base a la eficacia demostrada y la relación exposición/respuesta en pacientes adultos con HS y la probabilidad de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología, y los efectos del fármaco sean sustancialmente similares a los de adultos con los mismos niveles de exposición. La seguridad de la dosis recomendada de adalimumab en la población adolescente con HS está basada en el perfil de seguridad del conjunto de indicaciones de adalimumab en pacientes adultos y pediátricos a dosis similares o más frecuentes (ver sección 5.2).

#### *Hidradenitis supurativa en adultos*

Se evaluó la seguridad y la eficacia de adalimumab en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y en un estudio de extensión abierto en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) de moderada a grave que eran intolerantes, tenían contraindicación o respuesta inadecuada al tratamiento con antibióticos sistémicos durante

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

al menos tres meses. Los pacientes en HS-I y HS-II estaban en un estadio de la enfermedad Hurley II o Hurley III con al menos tres abscesos o nódulos inflamatorios.

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

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

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

### Respuesta Clínica

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

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab *versus* placebo alcanzó el HiSCR en la Semana 12. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el Estudio HS-II experimentó una disminución clínicamente relevante en el dolor cutáneo asociado a HS (ver Tabla 17), en la Semana 12. El riesgo de brote de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes tratados con adalimumab durante las 12 semanas iniciales de tratamiento.

**Tabla 17: Resultados de eficacia a la Semana 12, Estudios HS-I y II**

	Estudio HS I		Estudio HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal	Placebo	Adalimumab 40 mg semanal
Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% Reducción en el dolor cutáneo <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

\*  $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$ , adalimumab versus placebo

a De todos los pacientes aleatorizados.

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

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

En la Semana 12 se demostraron mejorías superiores desde el inicio comparado con placebo en la calidad de vida relacionada con la salud específica para piel, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, Estudios HS-I y HS-II); la satisfacción global del paciente con el tratamiento farmacológico medida por el Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento – medicación (TSQM, Estudios HS-I y HS-II), y la salud física medida por la puntuación del componente físico del SF-36 (Estudio HS-I).

En la Semana 12, en los pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal, la tasa HiSCR en la Semana 36 fue superior entre aquellos pacientes que continuaron en tratamiento semanal con adalimumab que en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia de la dosis a semanas alternas o en los que se retiró el tratamiento (ver Tabla 18).

**Tabla 18: Proporción de pacientes que alcanzaron respuesta HiSCR<sup>b</sup> en las Semanas 24 y 36 después de la reasignación de tratamiento desde Idacio semanal en la Semana 12**

	Placebo (retirada de tratamiento) N = 73	Adalimumab 40 mg semanas alternas N = 70	Adalimumab 40 mg Semanales N = 70
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

<sup>a</sup> Pacientes con al menos una respuesta parcial a adalimumab 40 mg semanal después de 12 semanas de tratamiento.

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

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

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

#### *Enfermedad de Crohn pediátrica*

Se valoró Idacio mediante un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de inducción y mantenimiento con dosis dependientes del peso corporal (< 40 kg o  $\geq 40$  kg) en 192 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 y 17 (inclusive) años, con enfermedad de Crohn de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

moderada a grave definida como una puntuación en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) > 30. Los sujetos tenían que haber fallado a terapia convencional (incluyendo un corticoesteroide y/o un inmunomodulador) para EC. Además, previamente los sujetos podían haber perdido respuesta o sido intolerantes a infliximab. Todos los sujetos recibieron un tratamiento de inducción abierto con dosis dependientes del peso corporal basal: 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2 para pacientes ≥ 40 kg, y 80 mg y 40 mg, respectivamente, para pacientes con peso < 40 kg. En la Semana 4, los sujetos fueron aleatorizados 1:1 según su peso corporal en ese momento a los regímenes de mantenimiento a Dosis Bajas o a Dosis Estándar que se muestran en la Tabla 19.

**Tabla 19. Pauta de mantenimiento**

Peso del paciente	Dosis Bajas	Dosis estándar
< 40 kg	10 mg Semanas alternas	20 mg Semanas alternas
≥ 40 kg	20 mg Semanas alternas	40 mg Semanas alternas

Resultados de eficacia

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

Las tasas de remisión clínica y de respuesta clínica (definidas como una reducción en la puntuación del PCDAI de al menos 15 puntos desde el basal) se presentan en la Tabla 20. Las tasas de interrupción de corticosteroides o inmunomoduladores se presentan en la Tabla 21.

**Tabla 20. Estudio de EC pediátrica PCDAI Remisión y respuesta clínica.**

	Dosis estándar 40/20 mg Semanas alternas N = 93	Dosis bajas 20/10 mg Semanas alternas N = 95	Valor p*
<b>Semana 26</b>			
Remisión clínica	38,7%	28,4%	0,075
Respuesta clínica	59,1%	48,4%	0,073
<b>Semana 52</b>			
Remisión clínica	33,3%	23,2%	0,100
Respuesta clínica	41,9%	28,4%	0,038

\* valor p para la comparación Dosis estándar *versus* Dosis baja.

**Tabla 21. Estudio de EC pediátrica Interrupción de corticoesteroides o inmunomoduladores y remisión de fistulas**

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

<sup>1</sup> valor p para la comparación Dosis estándar *versus* Dosis bajas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

<sup>2</sup> el tratamiento con inmunosupresores solo se puede interrumpir en o después de la Semana 26 a criterio del investigador si el sujeto cumple los criterios de respuesta clínica.

<sup>3</sup> definido como cierre de todas las fistulas que fueron drenando desde el inicio hasta al menos dos visitas consecutivas post-basal.

En ambos grupos de tratamiento se observaron aumentos estadísticamente significativos (mejoras) desde el inicio hasta las Semanas 26 y 52 en el Índice de Masa Corporal y velocidad de crecimiento.

En ambos grupos de tratamiento se observaron también mejoras estadística y clínicamente significativas desde el inicio para parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III). 100 pacientes (n=100) del Estudio de Enfermedad de Crohn pediátrica continuaron en una extensión abierta del estudio a largo plazo. Tras 5 años de tratamiento con adalimumab, el 74% de los 50 pacientes que siguieron en el estudio (37/50) continuaron en remisión clínica, y el 92% de los pacientes (46/50) continuaron en respuesta clínica según PCDAI.

#### *Enfermedad de Crohn en adultos*

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

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

En el ensayo de enfermedad de Crohn III (CHARM) se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2. En la Semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del ensayo de 56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CAI  $\geq 70$ ) en la Semana 4 fueron estratificados y analizados por separado de aquellos que no habían respondido en la Semana 4. La reducción de la dosis de corticoesteroides se permitió después de la Semana 8.

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos de enfermedad de Crohn I y II se presentan en la Tabla 22.

**Tabla 22. Inducción de Remisión clínica y la Respuesta (Porcentaje de pacientes)**

	Ensayo de enfermedad de Crohn I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			Ensayo de enfermedad de Crohn II: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

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

Todos los p-valores se refieren a la comparación del par de valores proporcionales para adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Se observaron incidencias similares de remisión para las pautas de inducción 160/80 mg y 80/40 mg en la Semana 8, siendo los efectos adversos más frecuentes en el grupo 160/80 mg. En el ensayo de enfermedad de Crohn III, en la Semana 4, el 58% (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la Semana 4, el 48% habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la Tabla 23.

Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

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

**Tabla 23. Mantenimiento de la Remisión Clínica y la Respuesta (Porcentaje de pacientes)**

	Placebo	40 mg Adalimumab en semanas alternas	40 mg Adalimumab semanales
<b>Semana 26</b>	<b>N=170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Remisión clínica	17%	40%*	47%*
Respuesta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante $\geq 90$ días <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>Semana 56</b>	<b>N=170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Remisión clínica	12%	36%*	41%*
Respuesta clínica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante $\geq 90$ días <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

<sup>a</sup> De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

Entre los pacientes que no respondieron en la Semana 4, el 43% de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con Idacio respondió hasta la Semana 12, comparado con el 30% de los pacientes con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no habían respondido en la Semana 4 se benefician del tratamiento continuado de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado pasada la Semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**Calidad de vida

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

Uveítis pediátrica

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

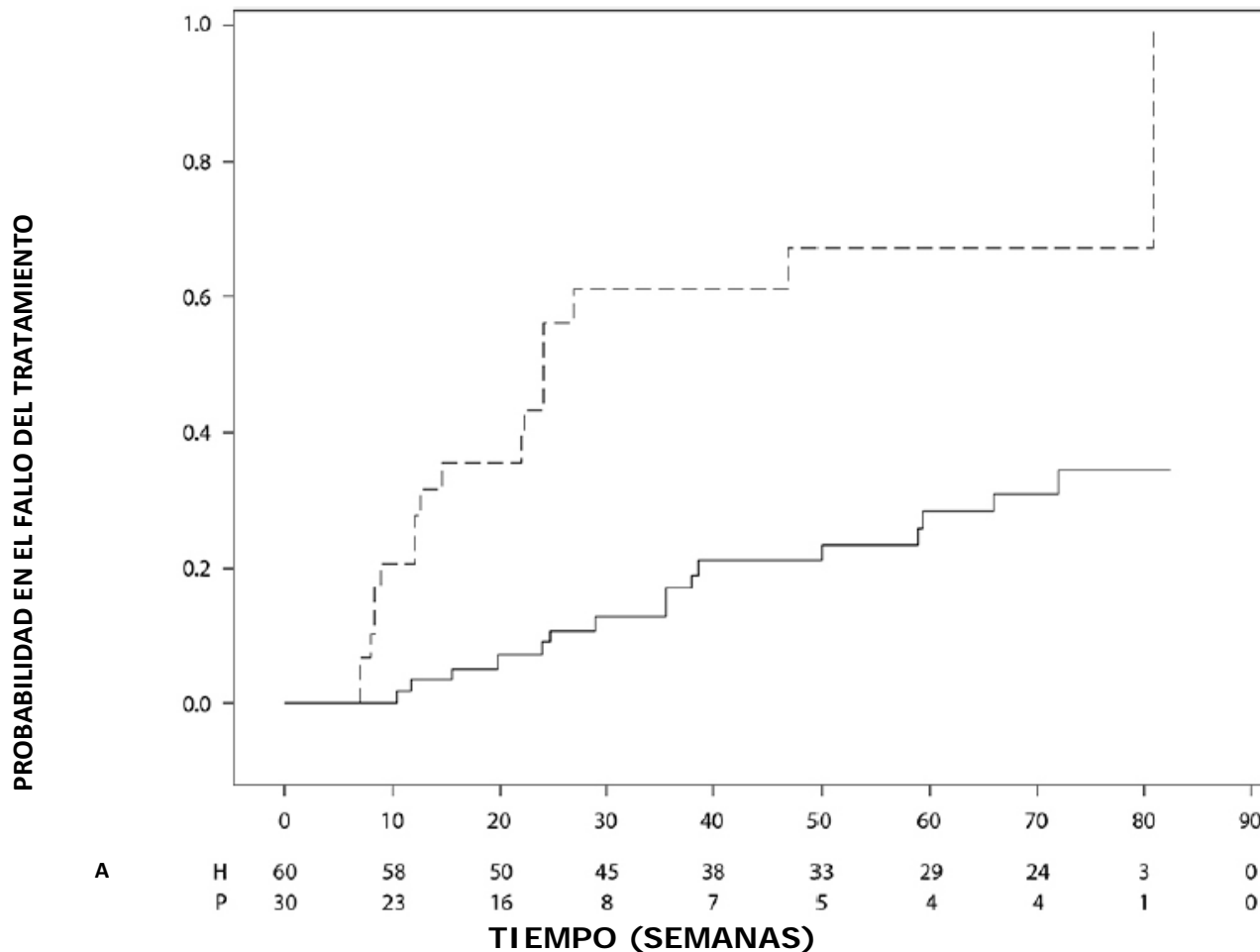
La variable principal fue "el tiempo hasta fallo del tratamiento". Los criterios determinantes del fallo fueron un empeoramiento o una no mejora mantenida de la inflamación ocular; una mejora parcial con desarrollo de co-morbilidades oculares mantenidas; o un empeoramiento de las co-morbilidades, impidiendo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

Respuesta clínica

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

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier que resume el Tiempo hasta Fallo del Tratamiento en el Estudio de Uveítis Pediátrica**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**



Tratamiento

Adalimumab

Nota: P = Placebo (Número en riesgo); H = IDACIO (Número en riesgo).

#### *Uveítis en adultos*

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

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

*Respuesta clínica*

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fallo a tratamiento en pacientes tratados con Idacio versus aquellos pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 24). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de adalimumab en la tasa de fallo a tratamiento versus placebo (ver Figura 2).

**Tabla 24. Tiempo hasta fallo del tratamiento en los Estudios UV I y UV II**

Análisis Tratamiento	N	Fallo N (%)	Tiempo medio hasta fallo (meses)	HR <sup>a</sup>	IC 95% para HR <sup>a</sup>	Valor <i>p</i> <sup>b</sup>
<b>Tiempo hasta Fallo del Tratamiento hasta o después de la semana 6 en el Estudio UV I</b>						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
<b>Tiempo hasta Fallo del Tratamiento hasta o después de la Semana 2 en el Estudio UV II</b>						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

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

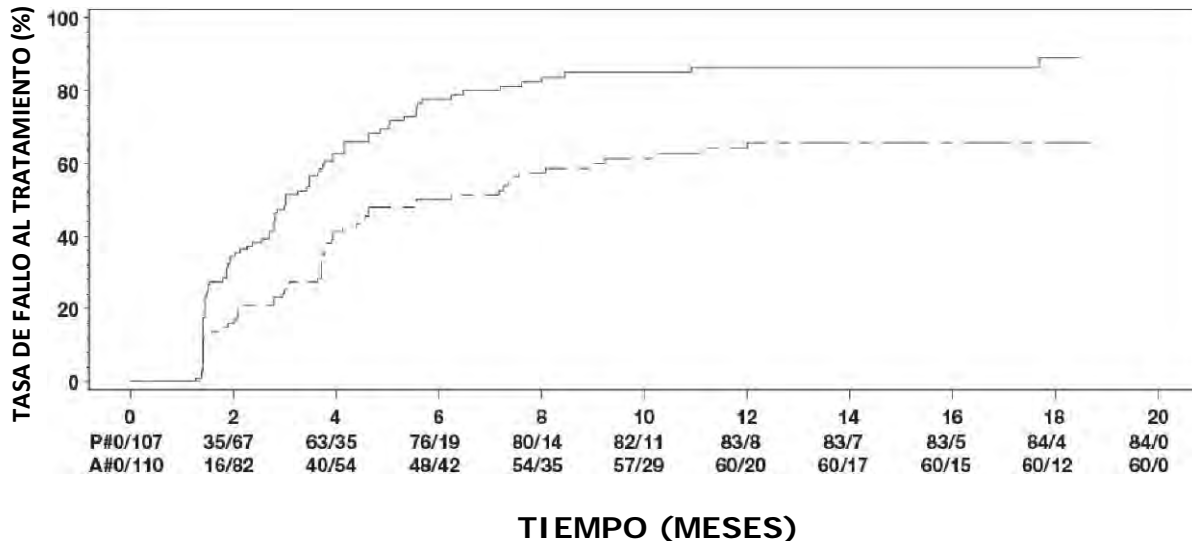
<sup>a</sup> HR de adalimumab vs placebo de regresión proporcional de riesgos con el tratamiento como factor.

<sup>b</sup> Valor *p* bilateral del test Log Rank.

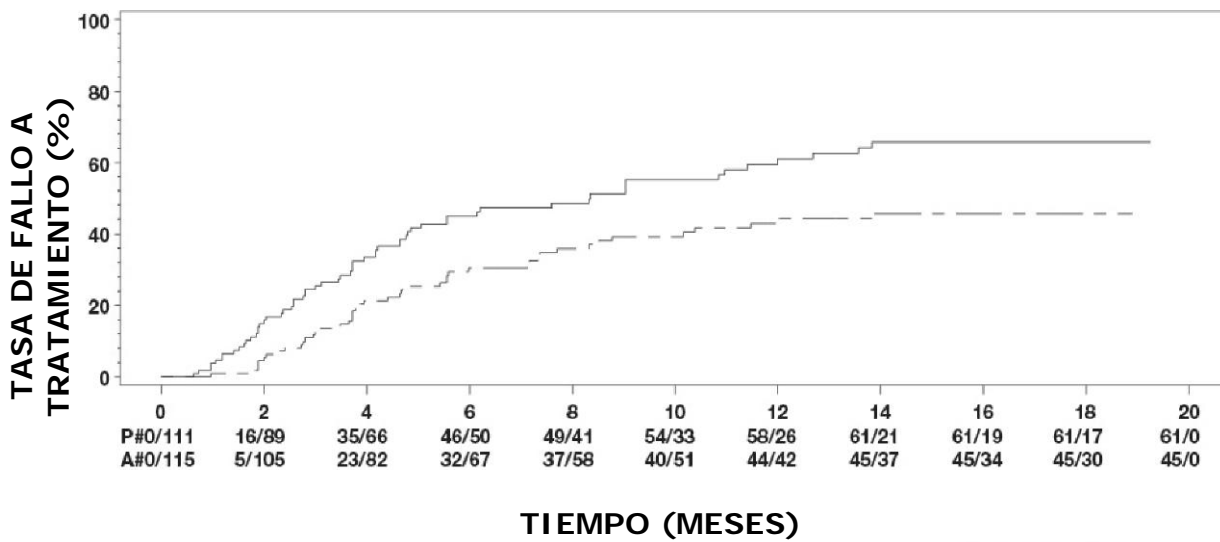
<sup>c</sup> NE = no estimable. Menos de la mitad de que un sujeto en riesgo tuviera un evento.

**Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier que resume el Tiempo hasta Fallo del Tratamiento en o después de la Semana 6 (Estudio UV I) o de la Semana 2 (Estudio UV II)**

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



Estudio UV I Tratamiento Placebo Adalimumab



Estudio UV II Tratamiento Placebo Adalimumab

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

En el Estudio UV I se observaron diferencias estadísticamente significativas para cada componente del fallo a tratamiento en favor de adalimumab versus placebo. En el Estudio UV II, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas para la agudeza visual, pero los otros componentes fueron numéricamente favorables a adalimumab.

De los 417 sujetos incluidos en la extensión no controlada a largo plazo de los Estudios UV I y UV II, 46 de los sujetos se consideraron no elegibles (p.ej. desarrollaron complicaciones secundarias a - retinopatía diabética, debido a la cirugía de cataratas o a una vitrectomía) y fueron excluidos del - análisis primario de eficacia. De los 371 pacientes restantes, 276 pacientes evaluables alcanzaron las 78 semanas de tratamiento abierto con adalimumab. Basándose en el enfoque de los datos observados, 222 (80,4%) fueron en inactividad (no



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO

lesiones inflamatorias activas, grado de celularidad en la cámara anterior  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dosis concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg al día, y 184 (66,7%) estaban en inactividad sin esteroides. La BCVA fue mejorada o mantenida ( $< 5$  letras de deterioro) en el 88,4% de los ojos a la semana 78. Entre los pacientes que discontinuaron el estudio antes de la semana 78, el 11% fue debido a efectos adversos, y el 5% fue debido a una respuesta insuficiente al tratamiento de adalimumab.

### Calidad de Vida

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

### Inmunogenicidad

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

### Población pediátrica

~~La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Idacio en uno o más grupos de la población pediátrica en colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).~~

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

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

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2-a 4 años o con 4 años y un peso inferior a 15 kg dosificados con 24 mg/m<sup>2</sup> de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y  $7,9 \pm 5,6$  µg/ml (71,2% CV) con metotrexato concomitante. Tras la administración de 24 mg/m<sup>2</sup> (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 4 a 17 años con artritis asociada a enteritis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y  $11,8 \pm 4,3$  µg/ml con metotrexato concomitante.

Después de la administración de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) subcutáneamente en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

concentración  $\pm$  DS de adalimumab en estado estacionario fue aproximadamente un  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (79% CV).

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

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

Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media ( $\pm$ DS) de la concentración valle de adalimumab en la Semana 52 fue de  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  para el grupo de la Dosis Estándar y  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  para el grupo de Dosis Bajas. Se mantuvo la media de las concentraciones valle en los sujetos que continuaron el tratamiento con adalimumab en semanas alternas durante 52 semanas. Para aquellos pacientes en los que se produjo una escalada de dosis de la pauta de semanas alternas a semanalmente, la media ( $\pm$  DS) de las concentraciones séricas de adalimumab en la Semana 52 fueron  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg semanalmente) y  $6,7 \pm 3,5$  (20/10 mg semanalmente).

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

*Relación exposición-respuesta en población pediátrica*

En base a los datos de ensayos clínicos en pacientes con AIJ (AIJp y ARE), se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta PedACR50. La concentración plasmática aparente de adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta PedACR50 (EC50) fue  $3 \mu\text{g/ml}$  (95% IC: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ). Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriásicas crónicas graves se establecieron por PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas, respectivamente. PASI 75 y PGA de sin lesiones o mínimas aumentó con el aumento de las concentraciones de adalimumab, ambas con un EC50 similar aparente de aproximadamente  $4,5 \mu\text{g/ml}$  (95% IC 0,4-47,6 y 1,9-10,5, respectivamente).

Adultos

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

días después de la administración. La media de la biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64%, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis.

Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en un el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (Vss) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96% de las plasmáticas.

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

En pacientes adultos con psoriasis, la media ( $\pm$  DS) de las concentraciones en el punto mínimo del estado estacionario fue 5  $\mu$ g/ml durante la monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 80 mg en la Semana 2 alcanzan concentraciones séricas de adalimumab de aproximadamente de 7 a 8  $\mu$ g/ml en la Semana 2 y en la Semana 4. La media de las concentraciones del estado estacionario en la Semana 12 hasta la Semana 36 fueron aproximadamente de 8 a 10  $\mu$ g/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg cada semana de tratamiento.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de Idacio en la Semana 2 alcanzan concentraciones séricas de adalimumab de aproximadamente 5,5  $\mu$ g/ml durante el periodo de inducción. Una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 80 mg de adalimumab en la Semana 2 alcanza concentraciones séricas de adalimumab de aproximadamente 12  $\mu$ g/ml durante el periodo de inducción. La media de los niveles en estado estacionario de aproximadamente 7  $\mu$ g/ml se observaron en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semanas alternas.

En pacientes adultos con uveítis, la dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semanas alternas empezando en la Semana 1, derivó en concentraciones medias del estado estacionario de aproximadamente de 8 a 10  $\mu$ g/ml.

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

#### Eliminación

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

Insuficiencia hepática o renal

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

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

**6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes**

~~Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato~~

~~Fosfato disódico dihidrato~~

~~Manitol~~

~~Cloruro de sodio~~

~~Ácido cítrico monohidrato~~

~~Citrato de sodio~~

~~Polisorbato 80~~

~~Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)~~

~~Agua para preparaciones inyectables~~

**Ácido cítrico monohidrato**

**Fosfato dibásico de sodio dihidrato**

**Fosfato monobásico de sodio dihidrato**

**Manitol**

**Polisorbato 80**

**Cloruro de sodio**

**Citrato de sodio dihidrato**

**Hidróxido de sodio**

**Agua para inyectables**

**6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

**6.3 Periodo de validez**

2 años

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en **refrigerador nevera** (2°C - 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IDACIO SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL PEDIÁTRICO**

Idacio 40 mg/0,8 ml solución inyectable ~~para uso~~ pediátrico se puede almacenar hasta 14 días a una temperatura máxima de 25° C. El vial se debe proteger de la luz y desechar si no se utiliza en 14 días.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Idacio 40 mg/0,8 ml solución inyectable ~~para uso~~ pediátrico en vial de un solo uso 0,8 ml de solución en vial (vidrio tipo I), cerrado con tapón de goma (goma sintética) y cápsula de aluminio.

Cada caja contiene ≠ **X** vial, ≠ **X** jeringa estéril, ≠ **X** aguja estéril, ≠ **X** adaptador para el vial y ≠ **X** toallitas impregnadas en alcohol.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

**Importado y Distribuido en Chile por:****Fresenius Kabi Chile Ltda.****Pintor Cicarelli 235, San Joaquín, Santiago.****Bajo la licencia de Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Alemania.**~~**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**~~~~Fresenius Kabi Deutschland GmbH~~~~Eise-Kröner-Straße 1~~~~61352 Bad Homburg v.d.Höhe~~~~Alemania~~~~**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**~~~~EU/1/19/1356/001~~~~**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**~~~~2 de abril de 2019~~~~**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**~~

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>