

# Idacio® Adalimumab 40 mg

## Solución inyectable en jeringa prellenada con autoinyector Uso Subcutáneo (SC)

Venta bajo receta INDUSTRIA ITALIANA

### FÓRMULA

Cada jeringa prellenada con autoinyector de **Idacio®** contiene 40 mg de Adalimumab en 0,8 ml de solución. Excipientes: dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato de disodio dihidrato, manitol, cloruro de sodio, ácido cítrico monohidrato, citrato trisódico dihidrato, polisorbato 80, hidróxido de sodio, agua para inyecciones.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante producido en células de Ovario de Hamster Chino (CHO). **Idacio®** es una solución transparente, incolora.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor, inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α). Código ATC: L04AB04.

**INDICACIONES**

**Artritis reumatoide**

**Idacio®** en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo metotrexato, haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

**Idacio®** puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

**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 insufiente 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 propiedades farmacodinámicas). No se ha estudiado el uso de Adalimumab en pacientes menores de 2 años.

**Artritis asociada a entesitis**

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

**Espondiloartritis axial**

**Espondilitis anquilosante (EA)**

**Idacio®** está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

**Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA**

**Idacio®** está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva *yo* Imagen por Resonancia Magnética (RM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

**Artritis psoriásica**

**Idacio®** está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Se ha demostrado que Adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad (ver Propiedades farmacodinámicas) y que mejora la función física de los pacientes.

**Psoriasis**

**Idacio®** está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

**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.

**Hidradenitis supurativa (HS)**

**Idacio®** está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa (ver propiedades farmacodinámicas y propiedades farmacocinéticas).

**Enfermedad de Crohn**

**Idacio®** está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides *yo* inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

**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 *yo* un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

**Colitis ulcerosa**

**Idacio®** está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticoesteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

**Colitis ulcerosa pediátrica**

**Idacio®** está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides *yo* 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

**Uveítis**

**Idacio®** está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

**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.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**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 ICAM1 con una CI50 de 0,1-0,2 nM).

**Propiedades farmacodinámicas**

Tras el tratamiento con Adalimumab, 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 inicial en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles plasmáticos de metaloproteínas 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 Adalimumab. Los pacientes tratados con Adalimumab 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 Adalimumab. 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-α. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de cicatrización de mucosa en pacientes tratados con Adalimumab.

**Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción y distribución**

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 días después de la administración.

La media de 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 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 µg/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 µg/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de Adalimumab en el 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.

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m2 (máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AJJ), que tenían entre 4 y 7 años, la concentración plasmática media de Adalimumab en estado estacionario (valores medios) en la semana 20 a la 48) fue 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) con Adalimumab sin metotrexato concomitante y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AJJ poliarticular que tenían de 2 a 4 años o con 4 años y un peso inferior a 15 kg dosificados con 24 mg/m2 de Adalimumab, la concentración plasmática media de Adalimumab en estado estacionario fue 6,0 ± 6,1 µg/ml (109%CV) para Adalimumab sin metotrexato concomitante y 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2%CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m2 (máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 4 a 17 años con artritis asociada entesitis, la concentración media de Adalimumab en estado estacionario (valores medios) en la semana 24) fue de 8,8 ±6,6 µg/ml para Adalimumab sin metotrexato concomitante y 11,8 ± 4,3 µg/ml con metotrexato concomitante. Tras la administración subcutánea de 40 mg de Adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la concentración media (±SD) en el estado estacionario en la semana 68 fue de 8,0 ± 4,6 µg/ml.

En pacientes adultos con psoriasis, la media de la concentración en el punto mínimo en el estado estacionario fue de 5 µg/ml durante el tratamiento en monoterapia con Adalimumab 40 mg en semanas alternas.

Tras la administración subcutánea de 0,8 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media (± DS) de las concentraciones de Adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de Adalimumab en la semana 0 seguido de 80 mg en la semana 2 se alcanzaron concentraciones séricas mínimas de Adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml en la semana 2 y la semana 4. La concentración media en el estado estacionario en la semana 12 hasta la semana 36 fue aproximadamente de 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con Adalimumab 40 mg semanal.

La exposición de Adalimumab en pacientes adolescentes con HS se prefijo 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 entesitis). 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 con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de Adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de Adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de Adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/ml durante el periodo de inducción. Con la dosis de carga de 160 mg de Adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de Adalimumab en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de Adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Adalimumab en semanas alternas.

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 (± DS) de la concentración sérica valle de Adalimumab alcanzada en la semana 4 fue 15,7±5,6 µg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6±6,1 µg/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg). Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media (±DS) de la concentración valle de Adalimumab en la Semana 52 fue de 9,5±5,6 µg/ml para el grupo de la Dosis Estándar y 3,5±2,2 µg/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 (± DS) de las concentraciones séricas de Adalimumab en la semana 52 fueron 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg semanalmente) y 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg semanalmente).

En pacientes adultos con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de Adalimumab en la semana 0, seguida de 80 mg de Adalimumab en la semana 2 se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de Adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de 8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Adalimumab en semanas alternas.

Tras la administración subcutánea de una dosis basada en el peso corporal de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, la concentración sérica media de Adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de 5,0l ± 3,28 µg/ml en la semana 52. Para pacientes que recibieron 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana, la concentración sérica media (± DE) de Adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue de 15,7 ± 5,60 µg/ml en la semana 52.

En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de Adalimumab en la semana 0 seguida de 40 mg de Adalimumab en semanas alternas comenzando en la semana 1, permitió alcanzar concentraciones medias en el estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.

La exposición de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se prefijo 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 entesitis). 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.

La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población prefijo 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 o PS, pacientes con HS adolescente, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con EC y CI).

**Relación exposición-respuesta en población pediátrica**

Basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes con ALJ (AJJ) y ARE) se estableció una relación exposición-respuesta entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta PedACRS0. La concentración plasmática aparente de Adalimumab que produce la mitad del máximo de probabilidad de respuesta PedACRS0 (EC50) fue 3 µg/ml (95% IC: 1,6 µg/ml).

Las relaciones exposición-respuesta entre la concentración de Adalimumab y la eficacia en pacientes pediátricos con placas psoriasisicas 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 aparente de aproximadamente 4,5 µg/ml (95% IC: 0,4-4,76 y 1,9-10,5, respectivamente).

**Eliminación**

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1300 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 unido a anticuerpos anti-Adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.

**Insuficiencia renal o hepática**

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

**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 cinomólogos con dosis de 0,30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fatales 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.

**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 aquellas indicaciones autorizadas para **Idacio®**. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con **Idacio®** (ver advertencias y precauciones)

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 ej. corticoesteroides *yo* agentes inmunomoduladores).

**Poslogia**

**Artritis reumatoide**

La dosis recomendada de **Idacio®** para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de Adalimumab administrados cada dos semanas, como dosis única en inyección por vía subcutánea. Durante el tratamiento con **Idacio®** se debe mantener metotrexato. Durante el tratamiento con **Idacio®** se pueden mantener glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos de metotrexato ver las secciones advertencias y precauciones y propiedades farmacodinámicas.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con **Idacio®** 40 mg cada dos semanas (en semanas alternas) se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Adalimumab semanal u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo, antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con Adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

**Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica**
La dosis recomendada de **Idacio®** para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de Adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

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 en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

**Psoriasis**

La posología recomendada de **Idacio®** para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando 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.

Más allá de las 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con **Idacio®** 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis. Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

**Hidradenitis supurativa**

La pauta posológica recomendada de **Idacio®** para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). 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.

Más allá de las 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con **Idacio®** 40 mg cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar interrumper el tratamiento, se puede reintroducir **Idacio®** 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar de forma periódica beneficio y el riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

**Enfermedad de Crohn**

La pauta posológica inicial recomendada de **Idacio®** para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo corriente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con **Idacio®** y los signos y síntomas de la enfermedad ocurren, se puede reaniciar **Idacio®**. Hay poca experiencia en la readministración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa. Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica. Algunos pacientes que han experimentado una disminución en su respuesta a **Idacio®** 40 mg administrado cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento en la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

**Colitis ulcerosa**

La dosis de inducción recomendada de **Idacio®** para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica. Algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con **Idacio®** 40 mg administrado cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con **Idacio®** no se debe continuar en pacientes que no respondan dentro de este periodo de tiempo.

**Uveítis**

La dosis recomendada de **Idacio®** para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con

Adalimumab en monoterapia. El tratamiento con **Idacio®** se puede iniciar en combinación con corticoesteroides *yo* con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con **Idacio®**.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de dosis.

**Insuficiencia renal *yo* hepática:** Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

**Población 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 de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). **Idacio®** se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Peso del paciente	Pauta posológica
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.

El uso de Adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación no es relevante.

**Artritis asociada a entesitis**

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



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 Adalimumab 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 de edad avanzada.

**Población pediátrica**

Ver Vacunas arriba.

**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 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 propiedades farmacodinámicas).

La administración conjunta de **Idacio\*** y anakinra no está recomendada (ver advertencias y precauciones \*Administración concomitante de FAmEs biológicos o antagonistas del TNF\*).

La administración conjunta de **Idacio\*** y abatacept no está recomendada (ver advertencias y precauciones \*Administración concomitante de FAmEs biológicos o antagonistas del TNF\*).

**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 2100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a Adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1500 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% 0,3-4,16). 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 datos preclínicos sobre seguridad). Debido a la inhibición del TNFα, 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 atravesar 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 (por 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*

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.

**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 reacciones adversas).

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

Adalimumab se ha estudiado en 9206 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 entesitis) 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 pivotaes controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con Adalimumab 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 Adalimumab 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, picos, 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 Adalimumab infecciones mortales o potencialmente mortales (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoespléncico 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.

**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 MedDRA de clasificación de órganos y frecuencias en la Tabla 7. muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de sus 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 Contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas, aparece un asterisco (\*) en la columna Sistema de Clasificación de Órganos (SOC).

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, impetigo, 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 coccidiosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis).
	Raras	Leucemia.
	No conocida	Linfoma hepatoespléncico de células T, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel), Sarcoma de Kaposi.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia.
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico*	Raras	Panцитopenia.
	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
	Poco frecuentes	Sarcoidosis; vasculitis.
Raras	Anafilaxia.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Lípidos elevados.
	Frecuentes	Hipoglucemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hiposfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea.
	Frecuentes	Parestiasias (incluyendo hipostesia), migraña, compresión radicular.
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular*, temblor, neuropatía.
Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré).	
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 cardíacos*	Frecuentes	Itaqucardia.
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio*, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva.
Raras	Paro cardíaco.	
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*, Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural.
	Raras	Fibrosis pulmonar*.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome Sicca.
	Poco frecuentes	Pancreatitis, distasia, edema facial.
	Raras	Perforación intestinal.
	Frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas.
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Colecistitis y colestiasis, esteatosis hepática, Bilirrubina elevada.
	Poco frecuentes	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B, hepatitis autoinmune.
	Raras	No conocida
	Frecuentes	Fallo hepático.
	Frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar), urticaria, moretones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclacia, hiperhidrosis, alopecia, prurito.
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices.
	Raras	Eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*, angioedema*, vasculitis cutánea*, reacción liquenoide en la piel!
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis*.
	Frecuentes	Dolor musculoesquelético.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo creatina fosfoquinasa en sangre elevada).
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
	Raras	Síndrome tipo lupus*.
	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria.
	Frecuentes	Nicturia.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disfunción eréctil.
	Poco frecuentes	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Reacción en la zona de inyección (incluyendo eritema en la zona de inyección).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia.
	Poco frecuentes	Inflamación.
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Trastornos de la coagulación y hemorrágicos (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), Determinación de anticuerpos positiva (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), lactato deshidrogenasa en sangre elevada
	No conocida	Aumento de peso*.
	Frecuentes	Alteración de la cicatrización

*\*Se incluye información adicional en las secciones Contraindicaciones, advertencias y reacciones adversas*

*\*\*Incluyendo los estudios de extensión abierta.*

1) Incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

2) El cambio medio de peso desde el inicio para Adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de Adalimumab.

**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 picos, 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 diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, pneumocistis, candidiasis, aspergiosis 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 entesitis) 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 han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de Adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. 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 pivotaes 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 poscomercialización 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 advertencias y precauciones).

**Immunogenicidad:** 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.

**Autoanticuerpos** Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-IV 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 sugieran 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 ≥ 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 entesitis, se produjo un aumento de ALT≥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≥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≥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 3 de ALT≥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≥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≥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≥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 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 ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con Adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

En el ensayo controlado de fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N=93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N=31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N=63), a una dosis de

inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N=30), se produjeron aumentos de ALT≥3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

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 poscomercialización.

**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.

“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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532”.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. El Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247. \* Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. - Centro Nacional de Intoxicaciones Tels: 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532.**

**PRESENTACIONES**

**Idacio\*** 40 mg solución inyectable se presenta en envase conteniendo 2 jeringas prellenadas con autoinyector + 2 toallitas embebidas en alcohol.

**CONSERVACIÓN**

Conservar en heladera (2°C-8°C). No congelar. Conservar la jeringa prellenada con autoinyector en el empaque exterior para proteger el producto de la luz.

Una jeringa prellenada con autoinyector de **Idacio\*** se puede almacenar a una temperatura máxima de 25°C durante un único periodo de hasta 28 días. El producto se debe proteger de la luz y desechar si no se usa dentro del periodo de 28 días.

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

**INFORMACION ADICIONAL**

Jeringa prellenada con autoinyector **Idacio\***

**Antes de usar**



**Después de usar**



**Paso 1 Prepare su inyección** Cada caja de jeringa prellenada con autoinyector **Idacio\*** viene con dos jeringas prellenadas con autoinyector + toallita embebida en alcohol. Prepare una superficie plana y limpia, como una mesa o un mostrador, en una zona bien iluminada. Usted también necesitará (Figura A):

- Una toallita embebida en alcohol (incluida en la caja).
- Una bola de algodón o gasa.
- Un contenedor para eliminar objetos punzantes.

Saque la caja de la heladera (Figura B).



Compruebe la fecha de caducidad en el lateral de la caja (Figura C).

**Advertencia:** No usar si la fecha de caducidad ya ha pasado.

Saque una jeringa prellenada con autoinyector del empaque original:

- Coloque dos dedos en el área de la etiqueta.
- Tire de la jeringa prellenada con autoinyector hacia arriba y fuera del empaque (Figura D).