

HUMIRA® (adalimumab)

Rx solamente

INFORMACIÓN DESTACADA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para usar HUMIRA® (adalimumab) de forma segura y eficaz. Consulte la información completa sobre la prescripción para HUMIRA.

HUMIRA (adalimumab) inyectable, para uso subcutáneo

Aprobación inicial en EE. UU.: 2002

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS

Consulte en la Información completa sobre la prescripción el recuadro de advertencia completo.

INFECCIONES GRAVES (5.1, 6.1):

- Mayor riesgo de padecer infecciones graves que conduzcan a una hospitalización o a la muerte, incluidas tuberculosis (TB), septicemia bacteriana, infecciones micóticas invasivas (como la histoplasmosis) e infecciones provocadas por otros patógenos oportunistas.
- Suspenda la administración de HUMIRA si el paciente contrae una infección grave o septicemia durante el tratamiento.
- Realice una prueba de TB latente. Si da positiva, comience el tratamiento para la TB antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA.
- Realice un seguimiento de todos los pacientes para detectar TB activa durante el tratamiento, incluso si la prueba de TB latente inicial dio negativa.

NEOPLASIAS MALIGNAS (5.2):

- Se ha informado de la presencia de linfoma y otros tipos de neoplasias malignas, algunas mortales, en pacientes niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA.
- Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA.

PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES

Indicaciones y uso, Hidradenitis supurativa (1.9)	9/2015
Indicaciones y uso, Uveítis (1.10)	6/2016
Posología y administración, Enfermedad de Crohn en la población adulta (2.3)	10/2016
Posología y administración, Enfermedad de Crohn en la población pediátrica (2.4)	10/2016
Posología y administración, Colitis ulcerosa (2.5)	10/2016
Posología y administración, Psoriasis en placas y uveítis (2.6)	6/2016
Posología y administración, Hidradenitis supurativa (2.7)	10/2016
Posología y administración, Consideraciones generales de administración (2.9)	11/2015
Advertencias y precauciones, Neoplasias malignas (5.2)	6/2016
Advertencias y precauciones, Reacciones neurológicas (5.5)	6/2016
Advertencias y precauciones, Inmunizaciones (5.10)	6/2016

INDICACIONES Y USO

HUMIRA es un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF) indicado para el tratamiento de:

- **Artritis reumatoide (AR) (1.1):** Indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con AR activa de moderada a intensa.
- **Artritis idiopática juvenil (AIJ) (1.2):** Indicado para reducir los signos y los síntomas de la AIJ poliarticular activa de moderada a intensa en pacientes de 2 años de edad o mayores.
- **Artritis psoriásica (AP) (1.3):** Indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con AP activa.
- **Espondilitis anquilosante (EA) (1.4):** Indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes adultos con EA activa.
- **Enfermedad de Crohn (EC) en la población adulta (1.5):** Indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.
- **Enfermedad de Crohn en la población pediátrica (1.6):** Indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como la azatioprina, la 6-mercaptopurina o el metotrexato.
- **Colitis ulcerosa (CU) (1.7):** Indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides,

azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la eficacia de HUMIRA en pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran.

- **Psoriasis en placas (PP) (1.8):** Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a intensa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos apropiadas desde el punto de vista médico.
- **Hidradenitis supurativa (HS) (1.9):** Para el tratamiento de la hidradenitis supurativa de moderada a intensa.
- **Uveítis (UV) (1.10):** Como tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en pacientes adultos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Se administra mediante inyección subcutánea (2)
- **Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (2.1):**
 - 40 mg cada dos semanas.
 - Algunos pacientes con AR que no reciben metotrexato pueden beneficiarse si se aumenta la frecuencia de la dosis a 40 mg por semana.
- **Artritis idiopática juvenil (2.2):**
 - 10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras): 10 mg cada dos semanas.
 - 15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras): 20 mg cada dos semanas.
 - ≥ 30 kg (66 libras): 40 mg cada dos semanas.
- **Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en la población adulta (2.3, 2.5):**
 - Dosis inicial (día 1): 160 mg.
 - Segunda dosis dos semanas después (día 15): 80 mg.
 - Dos semanas después (día 29): Inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.
 - Para pacientes con colitis ulcerosa solamente: Continúe únicamente con el tratamiento de HUMIRA en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento.
- **Enfermedad de Crohn en la población pediátrica (2.4):**
 - 17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras):
 - Dosis inicial (día 1): 80 mg.
 - Segunda dosis dos semanas después (día 15): 40 mg.
 - Dos semanas después (día 29): Inicie una dosis de mantenimiento de 20 mg cada dos semanas.
 - ≥ 40 kg (88 libras):
 - Dosis inicial (día 1): 160 mg.
 - Segunda dosis dos semanas después (día 15): 80 mg.
 - Dos semanas después (día 29): Inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Psoriasis en placas o uveítis (2.6):

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

Hidradenitis supurativa (2.7):

- Dosis inicial (día 1): 160 mg.
- Segunda dosis dos semanas después (día 15): 80 mg.
- Tercera dosis (día 29) y posteriores: 40 mg cada semana.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 80 mg/0.8 ml en una jeringa de vidrio monodosis precargada (3)
- Inyección: 40 mg/0.8 ml en una pluma monodosis precargada (Pluma HUMIRA) (3)
- Inyección: 40 mg/0.4 ml en una pluma monodosis precargada (Pluma HUMIRA) (3)
- Inyección: 40 mg/0.8 ml en una jeringa de vidrio monodosis precargada (3)
- Inyección: 40 mg/0.4 ml en una jeringa de vidrio monodosis precargada (3)
- Inyección: 20 mg/0.4 ml en una jeringa de vidrio monodosis precargada (3)
- Inyección: 10 mg/0.2 ml en una jeringa de vidrio monodosis precargada (3)
- Inyección: 40 mg/0.8 ml en un vial de vidrio monodosis para uso hospitalario solamente (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Infecciones graves:** No inicie la administración de HUMIRA durante una infección activa. Si se presenta una infección, contróla atentamente e interrumpa la administración de HUMIRA si la infección se agrava (5.1)
- **Infecciones micóticas invasivas:** En pacientes que presenten una enfermedad sistémica al recibir HUMIRA, considere un tratamiento antimicótico empírico para aquellos que residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas (5.1)
- **Neoplasias malignas:** La incidencia de neoplasias malignas fue mayor en pacientes tratados con HUMIRA que en los controles (5.2)
- Puede presentarse **anafilaxia o reacciones alérgicas graves** (5.3)
- **Reactivación del virus de la hepatitis B:** Controle a los portadores del VHB durante el tratamiento y varios meses después de haberlo finalizado. Si se produce la reactivación, interrumpa la administración de HUMIRA y comience el tratamiento antiviral (5.4)
- **Enfermedad desmielinizante:** Puede ocurrir aparición o exacerbación de la enfermedad (5.5)
- **Citopenias, pancitopenia:** Recomiende a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si se presentan síntomas y considere la posibilidad de suspender la administración de HUMIRA (5.6)

- **Insuficiencia cardíaca:** Puede ocurrir aparición o agudización de la enfermedad (5.8)
- **Síndrome similar al lupus:** Interrumpa la administración de HUMIRA si se desarrolla el síndrome (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más comunes (incidencia > 10%): infecciones (p. ej., de las vías respiratorias superiores, sinusitis), reacciones en el lugar de inyección, dolor de cabeza y erupciones (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con AbbVie Inc. al 1-800-633-9110, o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Abatacept:** Aumento del riesgo de infección grave (5.1, 5.11, 7.2).
- **Anakinra:** Aumento del riesgo de infección grave (5.1, 5.7, 7.2).
- **Vacunas atenuadas:** Evite usarlas con HUMIRA (5.10, 7.3).

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 10/2016

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN:

ÍNDICE*

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS

1 INDICACIONES Y USO

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Neoplasias malignas
- 5.3 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.4 Reactivación del virus de la hepatitis B
- 5.5 Reacciones neurológicas
- 5.6 Reacciones hematológicas
- 5.7 Uso con anakinra
- 5.8 Insuficiencia cardíaca
- 5.9 Autoinmunidad
- 5.10 Inmunizaciones
- 5.11 Uso con abatacept

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Metotrexato
- 7.2 Productos biológicos
- 7.3 Vacunas atenuadas
- 7.4 Sustratos del citocromo P450

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Artritis reumatoide
- 14.2 Artritis idiopática juvenil
- 14.3 Artritis psoriásica
- 14.4 Espondilitis anquilosante
- 14.5 Enfermedad de Crohn en la población adulta
- 14.6 Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

- 14.7 Colitis ulcerosa
- 14.8 Psoriasis en placas
- 14.9 Hidradenitis supurativa
- 14.10 Uveítis

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

*No figuran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa sobre la prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con HUMIRA corren un mayor riesgo de contraer infecciones graves que podrían llevar a la hospitalización o a la muerte [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]. La mayoría de los pacientes que contrajeron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides.

Suspenda la administración de HUMIRA si el paciente contrae una infección grave o septicemia.

Dentro de las infecciones comunicadas se incluyen:

- Tuberculosis (TB) activa, incluida reactivación de la TB latente. Los pacientes con TB presentaron frecuentemente una patología diseminada o extrapulmonar. Evalúe la presencia de TB latente en los pacientes antes de utilizar HUMIRA y durante el tratamiento. Inicie el tratamiento para la TB latente antes de utilizar HUMIRA.
- Infecciones micóticas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones micóticas invasivas podrían presentar una patología diseminada en lugar de localizada. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico en pacientes con riesgo de contraer infecciones micóticas invasivas que presenten una enfermedad sistémica grave.
- Infecciones bacterianas, víricas y de otro tipo ocasionadas por patógenos oportunistas, incluidas la legionella y la listeria.

Considere cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con HUMIRA antes de iniciar la terapia en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes.

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con HUMIRA, incluido el posible desarrollo de TB en pacientes con resultado negativo en la prueba de infección por TB latente antes de iniciar la terapia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1) y *Reacciones adversas* (6.1)].

NEOPLASIAS MALIGNAS

Se ha informado de la presencia de linfoma y otros tipos de neoplasias malignas, algunas mortales, en pacientes niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]. Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está asociada al uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis reumatoide

HUMIRA está indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa. HUMIRA puede utilizarse solo o combinado con metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

1.2 Artritis idiopática juvenil

HUMIRA está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a intensa en pacientes de 2 años de edad o mayores. HUMIRA puede utilizarse solo o combinado con metotrexato.

1.3 Artritis psoriásica

HUMIRA está indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. HUMIRA puede utilizarse solo o combinado con otros DMARD no biológicos.

1.4 Espondilitis anquilosante

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

1.5 Enfermedad de Crohn en la población adulta

HUMIRA está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. HUMIRA está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.

1.6 Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

HUMIRA está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato.

1.7 Colitis ulcerosa

HUMIRA está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a intensa, que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la eficacia de HUMIRA en pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran [consulte Estudios clínicos (14.7)].

1.8 Psoriasis en placas

HUMIRA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a intensa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos apropiadas desde el punto de vista médico. HUMIRA debe administrarse únicamente a pacientes que vayan a ser vigilados atentamente y que tengan visitas de seguimiento periódicas con un médico [consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5)].

1.9 Hidradenitis supurativa

HUMIRA está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa de moderada a intensa.

1.10 Uveítis

HUMIRA está indicado como tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en pacientes adultos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

HUMIRA se administra mediante inyección subcutánea.

2.1 Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar usando metotrexato (MTX), otros DMARD no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroides (NSAID) y/o analgésicos durante el tratamiento con HUMIRA. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no reciben MTX concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de HUMIRA a 40 mg por semana.

2.2 Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede continuar usando MTX, glucocorticoides, NSAID y/o analgésicos durante el tratamiento con HUMIRA.

Pacientes (de 2 años de edad y mayores)	Dosis
10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras)	10 mg cada dos semanas (jeringa precargada de 10 mg)
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (jeringa precargada de 20 mg)
≥ 30 kg (66 libras)	40 mg cada dos semanas (Pluma HUMIRA o jeringa precargada de 40 mg)

HUMIRA no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular que tienen menos de 2 años de edad ni en los que pesan menos de 10 kg.

2.3 Enfermedad de Crohn en la población adulta

La pauta posológica de HUMIRA recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con HUMIRA. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)] o MTX durante el tratamiento con HUMIRA. El uso de HUMIRA durante más de un año en pacientes con EC no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

2.4 Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

La pauta posológica de HUMIRA recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Pacientes pediátricos	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (día 29)
17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras)	• 80 mg inicialmente el día 1; y • 40 mg dos semanas después (día 15)	• 20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg (88 libras)	• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y • 80 mg dos semanas después (día 15)	• 40 mg cada dos semanas

2.5 Colitis ulcerosa

La pauta posológica de HUMIRA® (adalimumab) recomendada para pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Continúe únicamente con el tratamiento de HUMIRA en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con HUMIRA. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina y 6-mercaptopurina (6-MP) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)] durante el tratamiento con HUMIRA.

2.6 Psoriasis en placas o uveítis

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de HUMIRA durante más de un año en pacientes con PP crónica de moderada a intensa no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

2.7 Hidradenitis supurativa

La dosis de HUMIRA recomendada para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Comenzar la administración de 40 mg a la semana dos semanas después (día 29).

2.8 Vigilancia para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la administración de HUMIRA y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis activa y hacerles la prueba de detección de una posible infección latente [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

2.9 Consideraciones generales de administración

HUMIRA debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse HUMIRA o un cuidador puede inyectar HUMIRA mediante la Pluma HUMIRA o la jeringa precargada si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Se puede dejar HUMIRA a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa o cubierta mientras espera a que el producto se ponga a temperatura ambiente. Antes de la administración subcutánea, revise con atención la solución presente en la Pluma HUMIRA, la jeringa precargada o el vial monodosis para uso hospitalario a fin de descartar la presencia de partículas o cambios de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambios de color. HUMIRA no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar todos los restos de fármaco sin usar que hayan quedado en la jeringa. NOTA: Explique a los pacientes que son sensibles al látex que no deben manipular el protector gris de la aguja de la Pluma HUMIRA o de la jeringa precargada calibre 27 porque este contiene látex de caucho natural [consulte Presentación/Conservación y manejo (16) para ver información específica].

Indique a los pacientes que utilizan la Pluma HUMIRA o la jeringa precargada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa según las indicaciones que se proporcionan en las Instrucciones de uso [consulte Instrucciones de uso].

Se deben administrar las inyecciones en el muslo o el abdomen, en lugares separados. Alterne los lugares de inyección y no ponga inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida o endurecida.

El vial monodosis de HUMIRA para uso hospitalario está destinado a la administración en un entorno hospitalario solamente, como un hospital, un consultorio médico o una clínica. Extraiga la dosis mediante una aguja y jeringa estériles; deberá administrarla un profesional sanitario de inmediato dentro del entorno hospitalario. Administre solamente una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar los restos sin usar.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

• Pluma

Inyección: Se suministra una dosis de 40 mg/0.8 ml de HUMIRA mediante una pluma monodosis (Pluma HUMIRA) que contiene una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 cubierta por un protector gris.

Inyección: Se suministra una dosis de 40 mg/0.4 ml de HUMIRA mediante una pluma monodosis (Pluma HUMIRA) que contiene una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada cubierta por un protector negro.

• Jeringa precargada

Inyección: Se suministra una dosis de 80 mg/0.8 ml de HUMIRA mediante una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada cubierta por un protector negro.

Inyección: Se suministra una dosis de 40 mg/0.8 ml de HUMIRA mediante una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 cubierta por un protector gris.

Inyección: Se suministra una dosis de 40 mg/0.4 ml de HUMIRA mediante una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada cubierta por un protector negro.

Inyección: Se suministra una dosis de 20 mg/0.4 ml de HUMIRA mediante una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 cubierta por un protector gris.

Inyección: Se suministra una dosis de 10 mg/0.2 ml de HUMIRA mediante una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 cubierta por un protector gris.

• Vial monodosis para uso hospitalario

Inyección: Se suministra una dosis de 40 mg/0.8 ml de HUMIRA mediante un vial de vidrio monodosis para uso hospitalario únicamente.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves

Los pacientes tratados con HUMIRA corren un mayor riesgo de contraer infecciones graves que afectan diversos lugares y sistemas orgánicos y que podrían llevar a la hospitalización o a la muerte [consulte el Recuadro de advertencia]. Se ha informado de infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. A menudo los pacientes han presentado una patología diseminada en vez de localizada.

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

No debe iniciarse el tratamiento con HUMIRA en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen comorbilidades y/o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o metotrexato) pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. Considere los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de una infección oportunista;
- que hayan vivido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

Tuberculosis

Se han comunicado casos de reactivación de la tuberculosis y de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que reciben HUMIRA, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA y periódicamente durante el mismo.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA, evalúe si se necesita un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración ≥ 5 mm como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina, aun cuando el paciente haya recibido previamente la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes con resultado negativo en la prueba de tuberculosis latente pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han presentado casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con HUMIRA. Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si es apropiado iniciar una terapia antituberculosa para un paciente en particular.

Considere seriamente la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial de

pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con HUMIRA, especialmente en pacientes que hayan viajado anterior o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que hayan estado en contacto con una persona que tenía tuberculosis activa.

Vigilancia

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con HUMIRA, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. Las pruebas para detectar la infección por tuberculosis latente también pueden dar falsos negativos durante el tratamiento con HUMIRA.

Suspenda la administración de HUMIRA si el paciente contrae una infección grave o septicemia. En el caso de que un paciente contraiga una nueva infección durante el tratamiento con HUMIRA, vigílelo atentamente, realice de inmediato un estudio diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido e inicie la terapia antimicrobiana apropiada.

Infecciones micóticas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica grave y viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere una infección micótica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico adecuado, teniendo en cuenta el riesgo de infecciones micóticas graves y los riesgos del tratamiento antimicótico, mientras se realiza un estudio diagnóstico. Para ayudar en el tratamiento de dichos pacientes, considere realizar una consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas.

5.2 Neoplasias malignas

Considere los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueadores del TNF que incluya HUMIRA antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos HUMIRA, se observaron más casos de neoplasias malignas en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos tratados con el control. Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con HUMIRA en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (PP), hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), se observaron otras neoplasias malignas, además del cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0.7 (0.48, 1.03) cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con HUMIRA, frente a un índice de 0.7 (0.41, 1.17) cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con HUMIRA y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de HUMIRA en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, las neoplasias malignas que se observaron con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón y el melanoma. Estas neoplasias malignas en pacientes tratados con HUMIRA en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada para edad, género y raza).¹

En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer neoplasias malignas (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), hubo una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con el grupo de control.

Cáncer de piel no melanoma

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con HUMIRA en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue de 0.8 (0.52, 1.09) cada 100 años-paciente entre pacientes tratados con HUMIRA y de 0.2 (0.10, 0.59) cada 100 años-paciente entre los pacientes tratados con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis que tengan antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con HUMIRA.

Linfoma y leucemia

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF que en los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con HUMIRA en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, se presentaron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con HUMIRA frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control. En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con HUMIRA en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, incluidos 24,605 pacientes y más de 40,215 años-paciente tratados con HUMIRA, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 años-paciente. Esto es aproximadamente 3 veces mayor de lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada por edad, género y raza).¹ Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con HUMIRA no pueden compararse con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y quizá no predigan los índices observados en una

población de pacientes más numerosa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces mayores) de padecer de linfoma que la población general, incluso en ausencia de los bloqueadores del TNF. Después de la comercialización se han comunicado casos de leucemia aguda y crónica asociados al uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones. Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con AR pueden correr un mayor riesgo de padecer de leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general.

Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han comunicado casos de neoplasias malignas, algunos mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), entre los cuales se cuenta HUMIRA [consulte el Recuadro de advertencia]. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una serie de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas a inmunodepresión y neoplasias malignas que habitualmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se presentaron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (intervalo: 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la comercialización, y provienen de diversas fuentes, entre ellas, registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA [consulte el Recuadro de advertencia]. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y HUMIRA.

5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de HUMIRA. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de HUMIRA e iniciar una terapia adecuada. En los ensayos clínicos con HUMIRA en adultos se han observado reacciones alérgicas (p. ej., erupción alérgica, reacción anafilactoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no especificada y urticaria).

5.4 Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, entre ellos HUMIRA, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias mortales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibían otros medicamentos concomitantes inhibidores del sistema inmunitario, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, evalúe a los pacientes con riesgo de contraer una infección por el VHB para detectar indicios previos de infección por VHB. Se debe tener cuidado al recetar bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes portadores del VHB que reciben terapia antiviral junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Vigile cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminarlo. En pacientes que presentan reactivación del VHB, suspenda la administración de HUMIRA e inicie una terapia antiviral eficaz con tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB se haya controlado. Por lo tanto, tenga cuidado cuando considere la reanudación de la terapia con HUMIRA en esta situación y vigile atentamente a los pacientes.

5.5 Reacciones neurológicas

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA, se ha relacionado con casos poco frecuentes de aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o indicio radiográfico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y de enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de HUMIRA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con HUMIRA. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

5.6 Reacciones hematológicas

Con el uso de bloqueadores del TNF se ha comunicado en raras ocasiones presencia de pancitopenia incluida anemia aplásica. Con la administración de HUMIRA se han notificado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (p. ej., trombocitopenia y leucopenia). No queda clara la relación causal entre HUMIRA y los síntomas descritos en estos informes. Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o

infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben HUMIRA. Considere la suspensión de la terapia con HUMIRA en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

5.7 Uso con anakinra

El uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y de otro bloqueador del TNF se ha asociado a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, sin beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de HUMIRA y anakinra [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

5.8 Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aparición de ICC con el uso de bloqueadores del TNF. También se han observado casos de agudización de la ICC con HUMIRA. No se ha estudiado formalmente el uso de HUMIRA en pacientes con ICC; sin embargo, en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener precaución al usar HUMIRA en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y se los debe vigilar atentamente.

5.9 Autoinmunidad

El tratamiento con HUMIRA puede originar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome similar al lupus. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con HUMIRA [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

5.10 Inmunizaciones

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta al anticuerpo antineumocócico entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con HUMIRA cuando la vacuna antineumocócica polisacárida y la vacuna antigripal se administraron en forma concomitante con HUMIRA. Se observaron proporciones similares de pacientes que presentaron niveles de protección de anticuerpos contra la gripe entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con HUMIRA; sin embargo, los títulos en conjunto para los antígenos contra la gripe fueron moderadamente inferiores en pacientes que recibieron HUMIRA. Se desconoce su importancia clínica. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA, a excepción de vacunas atenuadas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en pacientes que reciben HUMIRA.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos tengan todas las vacunas al día de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA, a excepción de vacunas atenuadas.

Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o vivos atenuados a bebés que se expusieron a HUMIRA *in utero*. Antes de vacunar (con virus vivos o vivos atenuados) a bebés expuestos, se deben considerar los riesgos y beneficios [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.4)].

5.11 Uso con abatacept

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada a una mayor proporción de infecciones graves en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, comparada con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mayor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves que se describen en otras partes del prospecto comprenden:

- Infecciones graves [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Neoplasias malignas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes con HUMIRA® (adalimumab) fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con HUMIRA presentó reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se describieron como leves y generalmente no hubo necesidad de suspender el fármaco.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7% para pacientes que recibían HUMIRA y del 4% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por las cuales se suspendió el tratamiento con HUMIRA en estos estudios con AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos globales con HUMIRA en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice de infecciones graves fue

de 4.3 cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con HUMIRA frente a un índice de 2.9 cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Tuberculosis e infecciones oportunistas

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV que incluyeron 24,605 pacientes tratados con HUMIRA, el índice de tuberculosis activa comunicada fue de 0.20 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.09 cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con HUMIRA, el índice de TB activa comunicada fue de 0.05 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.07 cada 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se presentaron dentro de los primeros ocho meses después de iniciar el tratamiento y pueden reflejar el recrudescimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se ha informado de casos de infecciones oportunistas graves con un índice general de 0.05 cada 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de TB han sido mortales [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con HUMIRA y el 7% de los pacientes tratados con placebo que no tenían anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos en la semana 24. Dos pacientes de los 3,046 tratados con HUMIRA presentaron signos clínicos indicativos de aparición de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con HUMIRA en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se ha informado de reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de fase 3 de HUMIRA (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, AP y EA con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 3.5% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1.5% de los pacientes tratados con el control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., NSAID, MTX), la relación entre HUMIRA y las elevaciones de las enzimas hepáticas no está clara. En un ensayo controlado de fase 3 de HUMIRA en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 4.4% de los pacientes tratados con HUMIRA y el 1.5% de los tratados con el control (ALT más comúnmente que AST); las elevaciones observadas en los análisis de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de HUMIRA y MTX que en los tratados con HUMIRA solo. En general, estos aumentos no hicieron necesaria la suspensión del tratamiento con HUMIRA. No se observó ninguna elevación de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio abierto de HUMIRA en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad.

En ensayos controlados de fase 3 de HUMIRA (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg o de 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con EC con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase 3 de HUMIRA en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de mantenimiento basadas en el peso corporal tras un tratamiento de inducción basado en el peso corporal durante 52 semanas de tratamiento como máximo, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a anomalías en los resultados de los análisis de ALT. En ensayos controlados de fase 3 de HUMIRA (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes con CU con una duración del período de control de 1 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1.5% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1.0% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de fase 3 de HUMIRA (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con PP con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de HUMIRA (en dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg cada semana a partir de la semana 4) en sujetos con HS con una duración del período de control de 12 a 16 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0.3% de los sujetos tratados con HUMIRA y en el 0.6% de los sujetos tratados con el control. En ensayos controlados de HUMIRA (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 seguidas por 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes con uveítis, con una exposición de 165.4 años-paciente y 119.8 años-paciente en pacientes tratados con HUMIRA y con el control, respectivamente, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 2.4% de los pacientes tratados con el control.

Inmunogenicidad

Durante el período de 6 a 12 meses, se realizaron análisis en distintos momentos a los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III para detectar anticuerpos contra el adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1,062) de los pacientes adultos con AR que recibían HUMIRA presentó anticuerpos de título bajo contra el adalimumab, que eran neutralizantes *in vitro*, por lo menos una vez durante el tratamiento. Los pacientes tratados con metotrexato (MTX) concomitante tuvieron un menor índice de formación de anticuerpos que los pacientes tratados con HUMIRA en monoterapia (1% frente al 12%). No se observó una correlación evidente entre la formación de

anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden presentar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que la reciben semanalmente. La respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes con anticuerpos positivos que en aquellos con anticuerpos negativos en los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas como monoterapia. Se desconoce la inmunogenicidad de HUMIRA a largo plazo.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos contra el adalimumab en el 16% de los tratados con HUMIRA. En pacientes que recibían MTX concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibía monoterapia con HUMIRA. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg, se identificaron anticuerpos contra el adalimumab en el 7% (1 de 15) de los tratados con HUMIRA, y dicho paciente recibía MTX concomitante.

En pacientes con EA, el índice de formación de anticuerpos contra el adalimumab en pacientes tratados con HUMIRA fue similar al de los pacientes con AR.

En pacientes con AP, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con HUMIRA fue similar al de los pacientes con AR. Sin embargo, en pacientes que recibían MTX concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con AR.

En pacientes adultos con EC, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que recibían HUMIRA, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 32% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 10%.

En pacientes con CU activa de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían HUMIRA fue del 5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

En pacientes con PP, el índice de formación de anticuerpos en la monoterapia con HUMIRA fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 40% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con PP en monoterapia con HUMIRA y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos contra el adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la retirada.

En sujetos con HS de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos contra el adalimumab en sujetos tratados con HUMIRA fue del 6.5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles séricos de adalimumab fueron < 2 mcg/ml. Entre los sujetos que suspendieron el tratamiento con HUMIRA por hasta 24 semanas y en los que los niveles séricos de adalimumab disminuyeron posteriormente a menos de 2 mcg/ml (aproximadamente el 22% del total de sujetos estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 28%.

En pacientes con uveítis no infecciosa, se detectaron anticuerpos anti-adalimumab en el 4.8% (12/249) de los tratados con adalimumab. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 23% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 21.1%. Mediante el uso de un ensayo capaz de medir el título de anticuerpos anti-adalimumab en todos los pacientes, se detectaron anticuerpos en 39.8% (99/249) de los pacientes con uveítis no infecciosa tratados con adalimumab. No se observó ninguna correlación entre la formación de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el adalimumab o títulos, y dependen mayormente del ensayo. La incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el adalimumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equívoca.

Otras reacciones adversas

Estudios clínicos sobre artritis reumatoide

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a HUMIRA en 2,468 pacientes, que incluye 2,073 expuestos durante 6 meses, 1,497 expuestos durante un período superior a un año y 1,380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV). HUMIRA se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un período de hasta 36 meses. La media de edad de la población era de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran blancos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a intensa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

La Tabla 1 sintetiza las reacciones comunicadas con un porcentaje de por lo menos el 5% en pacientes tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas en comparación con el placebo y con una incidencia mayor que el placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas durante la extensión abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la parte doble ciego de un año.

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

	HUMIRA 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas (N = 705)	Placebo (N = 690)
Reacción adversa (término preferido)		
Respiratorias		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
Gastrointestinales		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
Análisis de laboratorio*		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
Otras		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesión accidental	10%	8%
Reacción en el lugar de inyección**	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección de las vías urinarias	8%	5%
Hipertensión	5%	3%

* Las anomalías en los análisis de laboratorio se comunicaron como reacciones adversas en ensayos europeos.
** No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos sobre la artritis reumatoide
Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones sobre Advertencias y precauciones o Reacciones adversas y que ocurrieron con una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con HUMIRA en los estudios sobre AR fueron:

Cuerpo completo: Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico.

Aparato cardiovascular: Arritmias, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia.

Aparato digestivo: Colecistitis, coledocolitiasis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

Sistema endocrino: Trastorno paratiroideo.

Sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, policitemia.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

Aparato locomotor: Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de los tendones.

Neoplasia: Adenoma.

Sistema nervioso: Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblores.

Aparato respiratorio: Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural.

Sentidos especiales: Cataratas.

Trombosis: Trombosis en la pierna.

Aparato genitourinario: Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual.

Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes tratados con HUMIRA en los ensayos sobre artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (Estudios JIA-I y JIA-II) fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos [consulte Advertencias y precauciones (5), Reacciones adversas (6)]. En los párrafos siguientes se describen los resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.

En el Estudio JIA-I, HUMIRA se estudió en 171 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad. Las reacciones adversas graves comunicadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron

infecciones graves en el 4% de los pacientes en el período de aproximadamente 2 años desde el inicio del tratamiento con HUMIRA, que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster.

En el Estudio JIA-I, el 45% de los pacientes presentó una infección mientras recibía HUMIRA con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones comunicadas en pacientes tratados con HUMIRA fueron generalmente similares a los observados comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en esta población de pacientes tratados con HUMIRA fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un acontecimiento adverso que se informó con menos frecuencia en pacientes que recibieron HUMIRA fue el granuloma anular, que no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con HUMIRA.

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

En el Estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con HUMIRA que no tenían anticuerpos anti-ADN bicatenario al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con HUMIRA presentaron aumentos de creatina fosfoquinasa (CPK) de leves a moderados en el Estudio JIA-I. Se observaron aumentos que superaron en 5 veces el límite superior de la normalidad en varios pacientes. Los niveles de CPK disminuyeron o regresaron a los niveles normales en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con HUMIRA sin interrupción.

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

En el Estudio JIA-II, el 78% de los pacientes presentó una infección durante el tratamiento con HUMIRA. Estas infecciones comprendieron rinofaringitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias superiores y otitis media, y en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. En el 9% de los pacientes que recibían HUMIRA en el estudio se observaron infecciones graves como caries dentales, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, el 6% de los pacientes presentó reacciones alérgicas no graves como urticaria y erupción intermitentes, que fueron todas de intensidad leve.

Estudios clínicos sobre artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

HUMIRA se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (AP) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con AP y EA tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, Estudios RA-I a IV de HUMIRA.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población adulta

HUMIRA se ha estudiado en 1,478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes adultos con EC tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población pediátrica

HUMIRA se ha evaluado en 192 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en un estudio doble ciego (Estudio PCD-I) y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.

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

En el Estudio PCD-I, el 67% en total de los niños presentó una infección durante el tratamiento con HUMIRA, incluidas infecciones de las vías respiratorias superiores y rinofaringitis.

En el Estudio PCD-I, el 5% en total de los niños presentó una infección grave durante el tratamiento con HUMIRA, incluidas infecciones víricas, septicemia relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-I, en el 5% de los niños se observaron reacciones alérgicas que fueron todas no graves y primordialmente de naturaleza localizada.

Estudios clínicos sobre colitis ulcerosa

HUMIRA se ha estudiado en 1,010 pacientes con colitis ulcerosa (CU) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con CU tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre psoriasis en placas

HUMIRA se ha estudiado en 1,696 sujetos con psoriasis en placas (PP) en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con PP tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con PP, los sujetos

tratados con HUMIRA tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los sujetos tratados con el control (3% frente al 1%).

Estudios clínicos sobre hidradenitis supurativa

HUMIRA se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con HUMIRA semanalmente concordó con el perfil de seguridad conocido de HUMIRA.

Se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento $\geq 25\%$ desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales) en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con HUMIRA tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.

Estudios clínicos sobre uveítis

HUMIRA se ha estudiado en 464 pacientes con uveítis (UV) en estudios controlados con placebo y de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de HUMIRA. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a HUMIRA.

Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, entre ellas, perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pirexia.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos del sistema inmunitario: Sarcoidosis.

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

Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar.

Reacciones cutáneas: Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, entre ellos, pustulosa y palmoplantar), alopecia.

Trastornos vasculares: Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Metotrexato

HUMIRA se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían metotrexato (MTX) concomitante. Si bien el MTX redujo la depuración aparente del adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar las dosis de HUMIRA ni de MTX [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

7.2 Productos biológicos

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se observó un aumento del riesgo de infecciones graves por la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional; por lo tanto, no se recomienda el uso de HUMIRA con abatacept o anakinra en pacientes con AR [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7 y 5.11)]. También se ha observado un aumento en el índice de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron un tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No existe información suficiente que permita proporcionar recomendaciones sobre el uso concomitante de HUMIRA y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV. No se recomienda la administración de HUMIRA junto con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

7.3 Vacunas atenuadas

Evite el uso de vacunas atenuadas junto con HUMIRA [consulte *Advertencias y precauciones* (5.10)].

7.4 Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 se puede suprimir por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNF α , IL-6) durante la inflamación crónica. Es posible que una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como el adalimumab, influya en la formación de las enzimas CYP450. Al iniciar o suspender el tratamiento con HUMIRA en pacientes que reciben sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico limitado, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se podría ajustar la dosis individual según sea necesario.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Se dispone de escasos datos clínicos procedentes del Registro de Embarazos con Humira. Excluidos los datos de pacientes con las que se perdió el contacto durante

el seguimiento, los datos del registro revelan un índice del 5.6% de defectos congénitos importantes con el uso de adalimumab en el primer trimestre en mujeres embarazadas con artritis reumatoide (AR), y un índice del 7.8% y el 5.5% de defectos congénitos importantes en los grupos de comparación emparejados por enfermedad y sin enfermedad [consulte *Datos*]. El adalimumab se transfiere activamente a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo, y podría afectar la respuesta inmunitaria en el bebé que estuvo expuesto *in utero* [consulte *Consideraciones clínicas*]. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo perinatal embrionario en macacos, no se observaron daños fetales ni malformaciones con la administración intravenosa de adalimumab durante la organogénesis y más adelante en la gestación, en dosis que produjeron exposiciones hasta aproximadamente 373 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos (MDRH) de 40 mg por vía subcutánea sin metotrexato [consulte *Datos*].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo de las poblaciones mencionadas. En la población estadounidense general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos confirmados clínicamente es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

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

Datos

Datos en seres humanos

En un registro prospectivo de cohortes sobre exposición durante el embarazo, realizado en los Estados Unidos y Canadá entre 2004 y 2013, se inscribió a 74 mujeres con AR tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre; 80 mujeres con AR no tratadas con adalimumab, y 218 mujeres sin AR (no enfermas). Excluidos los datos de pacientes con las que se perdió el contacto durante el seguimiento, el índice de defectos importantes en los grupos de mujeres expuestas al adalimumab durante el embarazo (N = 72), emparejadas por enfermedad (N = 77) y no enfermas (N = 201) fue del 5.6%, 7.8% y 5.5%, respectivamente. Sin embargo, este estudio no puede establecer de forma definitiva la ausencia de riesgos debido a las limitaciones metodológicas, incluido el pequeño tamaño muestral y el diseño no aleatorizado del estudio. Los datos de la parte del estudio sobre la enfermedad de Crohn se encuentran en la fase de seguimiento y el análisis continúa.

En un estudio clínico independiente llevado a cabo con diez embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal tratadas con HUMIRA, se midieron las concentraciones de adalimumab en el suero materno, así como en la sangre umbilical (n = 10) y el suero de los bebés (n = 8) el día del nacimiento. La última dosis de HUMIRA se había administrado entre 1 y 56 días antes del parto. Las concentraciones de adalimumab eran de 0.16-19.7 $\mu\text{g/ml}$ en la sangre umbilical, 4.28-17.7 $\mu\text{g/ml}$ en el suero de los bebés y 0-16.1 $\mu\text{g/ml}$ en el suero materno. En todos los casos excepto uno, el nivel de adalimumab en la sangre umbilical era más alto que el nivel en suero materno, lo que sugiere que el adalimumab atraviesa activamente la placenta. Además, uno de los bebés presentó niveles séricos en cada uno de los siguientes momentos: 6 semanas (1.94 $\mu\text{g/ml}$), 7 semanas (1.31 $\mu\text{g/ml}$), 8 semanas (0.93 $\mu\text{g/ml}$) y 11 semanas (0.53 $\mu\text{g/ml}$), lo que sugiere que el adalimumab puede detectarse en el suero de los bebés expuestos *in utero* durante al menos 3 meses tras el nacimiento.

Datos en animales

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo perinatal embrionario, se administró adalimumab a hembras de macaco preñadas entre los días 20 y 97 de la gestación, en dosis que produjeron exposiciones hasta 373 veces la que se logra con la MDRH sin metotrexato (según el AUC, con dosis IV maternas de hasta 100 mg/kg/semana). El adalimumab no perjudicó a los fetos ni les causó malformaciones.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los escasos datos procedentes de informes de casos publicados en la literatura médica describen que adalimumab está presente en la leche humana en dosis de lactantes entre 0.1% y 1% del nivel en el suero materno. No se notificó ningún efecto adverso de adalimumab en el bebé alimentado con leche materna ni en la producción de leche. Deberán sopesarse los beneficios del amamantamiento para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de HUMIRA por parte de la madre y cualquier efecto adverso posible, ya sea por HUMIRA o por la enfermedad subyacente de la madre, sobre el bebé alimentado con leche materna.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de HUMIRA en pacientes pediátricos para otros usos además de la artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular y la enfermedad de Crohn pediátrica. Debido a su inhibición del TNF α , HUMIRA administrado durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria del recién nacido y del bebé expuesto *in utero*. Los datos provenientes de ocho bebés expuestos a HUMIRA *in utero* sugieren que el adalimumab atraviesa la placenta [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)]. Se desconoce la importancia clínica de los niveles elevados de adalimumab en bebés. Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o vivos atenuados a bebés expuestos. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de vacunar (con virus vivos o vivos atenuados) a bebés expuestos.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma, incluido el linfoma hepatoesplénico de linfocitos T y otros tipos de neoplasias malignas, algunas

mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA [consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.2)].

Artritis idiopática juvenil

En el Estudio JIA-I, se demostró que HUMIRA reduce los signos y los síntomas de la AIJ poliarticular activa en pacientes de 4 a 17 años de edad [consulte Estudios clínicos (14.2)]. En el Estudio JIA-II, el perfil de seguridad de los pacientes de 2 a menos de 4 años de edad fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes de 4 a 17 años de edad con AIJ poliarticular [consulte Reacciones adversas (6.1)]. HUMIRA no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular que tienen menos de 2 años de edad ni en los que pesan menos de 10 kg.

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

Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Se estableció la seguridad y eficacia de HUMIRA para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato. El uso de HUMIRA en este grupo etario está respaldado por resultados provenientes de estudios adecuados y bien controlados de HUMIRA en adultos junto con datos adicionales de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego de 52 semanas de dos niveles de dosis de HUMIRA en 192 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa [consulte Estudios clínicos (14.6)]. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de HUMIRA en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que son menores de 6 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

Un total de 519 pacientes de 65 años de edad y mayores con artritis reumatoide (AR), entre ellos 107 pacientes de 75 años de edad y mayores, recibió HUMIRA en los estudios clínicos RA-I a IV. No se observó una diferencia general en la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. La frecuencia de infección grave y neoplasias malignas entre los pacientes mayores de 65 años de edad tratados con HUMIRA fue mayor que en aquellos menores de 65 años de edad. Debido a que existe una incidencia mayor de infecciones y neoplasias malignas en la población de edad avanzada, se debe tener precaución al tratar a estas personas.

10 SOBREDOSIS

En ensayos clínicos se han administrado a pacientes dosis de hasta 10 mg/kg sin evidencia de toxicidad que limite la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar posibles signos o síntomas de reacciones o efectos adversos e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

11 DESCRIPCIÓN

HUMIRA® (adalimumab) es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG1 humana específico para el factor de necrosis tumoral (TNF) humano. HUMIRA se creó utilizando la tecnología de exposición en fago que da como resultado un anticuerpo con regiones variables en las cadenas pesadas y livianas derivadas del hombre y regiones constantes de la IgG1:k humana. El adalimumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamífero y se purifica mediante un proceso que comprende pasos de inactivación vírica específica y de eliminación. Consta de 1,330 aminoácidos y su peso molecular es de aproximadamente 148 kilodaltones.

HUMIRA se presenta en forma de solución estéril de adalimumab sin conservantes para la administración subcutánea. El fármaco se presenta ya sea en una pluma precargada monodosis (Pluma HUMIRA), en una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml o en un vial monodosis para uso hospitalario. Dentro de la pluma hay una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml. La solución de HUMIRA es transparente e incolora, con un pH de aproximadamente 5.2.

Cada jeringa precargada de 80 mg/0.8 ml proporciona 0.8 ml (80 mg) del fármaco. Cada 0.8 ml de HUMIRA contienen 80 mg de adalimumab, 33.6 mg de manitol, 0.8 mg de polisorbato 80 y agua para inyección, USP.

Cada jeringa precargada o pluma precargada de 40 mg/0.4 ml proporciona 0.4 ml (40 mg) del fármaco. Cada 0.4 ml de HUMIRA contienen 40 mg de adalimumab, 16.8 mg de manitol, 0.4 mg de polisorbato 80 y agua para inyección, USP.

Cada jeringa precargada, pluma precargada o vial monodosis para uso hospitalario de 40 mg/0.8 ml proporciona 0.8 ml (40 mg) del fármaco. Cada 0.8 ml de HUMIRA contienen 40 mg de adalimumab, 1.04 mg de ácido cítrico monohidratado, 1.22 mg de fosfato dibásico de sodio dihidratado, 9.6 mg de manitol, 0.69 mg de fosfato monobásico de sodio dihidratado, 0.8 mg de polisorbato 80, 4.93 mg de cloruro de sodio, 0.24 mg de citrato de sodio y agua para inyección, USP. Se añade una cantidad necesaria de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Cada jeringa precargada de 20 mg/0.4 ml proporciona 0.4 ml (20 mg) del fármaco. Cada 0.4 ml de HUMIRA contienen 20 mg de adalimumab, 0.52 mg de ácido cítrico monohidratado, 0.61 mg de fosfato dibásico de sodio dihidratado, 4.8 mg de manitol, 0.34 mg de fosfato monobásico de sodio dihidratado, 0.4 mg de polisorbato 80, 2.47 mg de cloruro de sodio, 0.12 mg de citrato de sodio y agua para inyección, USP. Se añade una cantidad necesaria de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Cada jeringa precargada de 10 mg/0.2 ml proporciona 0.2 ml (10 mg) del fármaco. Cada 0.2 ml de HUMIRA contienen 10 mg de adalimumab, 0.26 mg de ácido cítrico monohidratado, 0.31 mg de fosfato dibásico de sodio dihidratado, 2.4 mg de manitol, 0.17 mg de fosfato monobásico de sodio dihidratado, 0.2 mg de polisorbato 80, 1.23 mg de cloruro de sodio, 0.06 mg de citrato de sodio y agua para inyección, USP. Se añade una cantidad necesaria de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El adalimumab se une específicamente al TNF-alfa y bloquea su interacción con los receptores del TNF de la superficie celular p55 y p75. El adalimumab también destruye las células que expresan el TNF en la superficie *in vitro* en presencia del complemento. El adalimumab no se une a la linfoxina (TNF-beta) ni la desactiva. El TNF es una citocina natural que participa en las respuestas inmunitarias e inflamatorias normales. Se hallan niveles altos de TNF en el líquido sinovial de los pacientes con AR, AIJ, AP y EA, que tienen una función importante en la inflamación patológica y en la destrucción de las articulaciones que constituyen características distintivas de estas enfermedades. También se encuentran niveles elevados de TNF en las placas psoriásicas. En la PP, el tratamiento con HUMIRA puede reducir el espesor epidérmico y la infiltración de las células inflamatorias. Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y los mecanismos por los que HUMIRA ejerce sus efectos clínicos.

El adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el TNF, entre ellas los cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con una CI_{50} de $1-2 \times 10^{-10}$ M).

12.2 Farmacodinámica

Después del tratamiento con HUMIRA, se observó una disminución en los niveles de las proteínas de la fase aguda de la inflamación (proteína C reactiva [CRP] y velocidad de sedimentación globular [VSG]) y de citocinas en suero (IL-6) en comparación con los niveles iniciales en pacientes con artritis reumatoide. También se observó una disminución en los niveles de CRP en pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidradenitis supurativa. Los niveles séricos de las metaloproteinasas de matriz (MMP-1 y MMP-3) que producen la remodelación del tejido responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron después de la administración de HUMIRA.

12.3 Farmacocinética

La concentración sérica máxima (C_{max}) y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fueron de 4.7 ± 1.6 µg/ml y 131 ± 56 horas respectivamente, después de una única dosis subcutánea de 40 mg de HUMIRA administrada a adultos sanos. El promedio de biodisponibilidad absoluta del adalimumab estimado a partir de tres estudios después de una única dosis subcutánea de 40 mg fue del 64%. La farmacocinética del adalimumab fue lineal en el intervalo de dosis de 0.5 a 10.0 mg/kg después de una única dosis intravenosa.

La farmacocinética de la dosis única de adalimumab en pacientes con AR se determinó en varios estudios con dosis intravenosas de entre 0.25 y 10 mg/kg. El volumen de distribución (V_{dss}) fue de 4.7 a 6.0 l. La depuración sistémica del adalimumab es de aproximadamente 12 ml/h. La media de la semivida terminal fue de aproximadamente 2 semanas, y varió de 10 a 20 días en los distintos estudios. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial de cinco pacientes con artritis reumatoide oscilaron entre el 31% y el 96% de las respectivas concentraciones en suero.

En pacientes con AR que recibieron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas, se observaron concentraciones mínimas medias en estado de equilibrio de adalimumab de aproximadamente 5 µg/ml y de 8 a 9 µg/ml, sin y con metotrexato (MTX), respectivamente. El MTX redujo la depuración aparente del adalimumab después de dosis únicas y dosis múltiples en un 29% y un 44%, respectivamente, en pacientes con AR. Los niveles mínimos medios de adalimumab sérico en estado de equilibrio aumentaron aproximadamente de manera proporcional a la dosis después de una dosis subcutánea de 20, 40 y 80 mg cada dos semanas y semanal. En estudios a largo plazo con administración de dosis durante más de dos años no hubo indicios de cambios en la depuración con el tiempo.

Las concentraciones mínimas medias en estado de equilibrio de adalimumab fueron levemente superiores en pacientes con artritis psoriásica tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas (de 6 a 10 µg/ml y de 8.5 a 12 µg/ml, sin y con MTX, respectivamente) en comparación con las concentraciones en pacientes con AR tratados con la misma dosis.

La farmacocinética del adalimumab en pacientes con EA fue similar a la observada en pacientes con AR.

En pacientes con EC, la dosis de carga de 160 mg de HUMIRA en la semana 0, seguida de 80 mg de HUMIRA en la semana 2, alcanza niveles mínimos medios de adalimumab sérico de aproximadamente 12 µg/ml en la semana 2 y en la semana 4. En la semana 24 y en la semana 56, se observaron niveles mínimos medios en estado de equilibrio de aproximadamente 7 µg/ml en pacientes con EC después de recibir una dosis de mantenimiento de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

En pacientes con CU, la dosis de carga de 160 mg de HUMIRA en la semana 0, seguida de 80 mg de HUMIRA en la semana 2, alcanza niveles mínimos medios de adalimumab sérico de aproximadamente 12 µg/ml en la semana 2 y en la semana 4. En la semana 52 se observó un nivel mínimo medio en estado de equilibrio de aproximadamente 8 µg/ml en pacientes con CU después de recibir una dosis de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas, y de aproximadamente 15 µg/ml en la semana 52 en pacientes con CU que aumentaron a una dosis de 40 mg de HUMIRA semanalmente.

En los pacientes con PP, la concentración mínima media en estado de equilibrio fue de aproximadamente 5 a 6 µg/ml durante la administración de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas en monoterapia.

Los sujetos con HS alcanzaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml en la semana 2 y la semana 4 con una dosis de 160 mg de HUMIRA en la semana 0, seguida de 80 mg en la semana 2. Las concentraciones mínimas medias en estado de equilibrio en la semana 12 y hasta la semana 36 fueron

aproximadamente de 7 a 11 µg/ml durante la administración de 40 mg de HUMIRA en cada semana de tratamiento.

En los pacientes con UV, la media de la concentración en estado de equilibrio fue de aproximadamente 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

Los análisis de farmacocinética en la población de pacientes con AR mostraron una tendencia de depuración aparente más elevada del adalimumab en presencia de anticuerpos antiadalimumab, y una depuración más baja a medida que la edad de los pacientes aumentaba de 40 a > 75 años de edad.

También se pronosticaron aumentos leves de la depuración aparente en pacientes con AR que recibían dosis menores que la recomendada y en pacientes con AR con altas concentraciones de factor reumatoide o de CRP. Probablemente estos aumentos no tienen importancia desde el punto de vista clínico.

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

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

En el Estudio JIA-I de pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, las concentraciones mínimas medias de adalimumab sérico en estado de equilibrio en los pacientes que pesaban menos de 30 kg y recibían 20 mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o con MTX concomitante fueron de 6.8 µg/ml y 10.9 µg/ml, respectivamente. Las concentraciones mínimas medias de adalimumab sérico en estado de equilibrio en los pacientes que pesaban 30 kg o más y recibían 40 mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o con MTX concomitante fueron de 6.6 µg/ml y 8.1 µg/ml, respectivamente. En el Estudio JIA-II de pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad, o de 4 años de edad y mayores que pesaban menos de 15 kg, las concentraciones mínimas medias de adalimumab sérico en estado de equilibrio en los pacientes que recibían HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o con MTX concomitante fueron de 6.0 µg/ml y 7.9 µg/ml, respectivamente.

En sujetos pediátricos con EC que pesaban 40 kg o más, la media de las concentraciones séricas ± DE de adalimumab fue de 15.7 ± 6.5 mcg/ml en la semana 4 tras la administración de dosis subcutáneas de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, y la media de las concentraciones séricas mínimas ± DE de adalimumab en estado de equilibrio fue de 10.5 ± 6.0 mcg/ml en la semana 52 tras la administración de dosis subcutáneas de 40 mg cada dos semanas. En sujetos pediátricos con EC que pesaban menos de 40 kg, la media de las concentraciones séricas ± DE de adalimumab fue de 10.6 ± 6.1 mcg/ml en la semana 4 tras la administración de dosis subcutáneas de 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, y la media de las concentraciones séricas mínimas ± DE de adalimumab en estado de equilibrio fue de 6.9 ± 3.6 mcg/ml en la semana 52 tras la administración de dosis subcutáneas de 20 mg cada dos semanas.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo con HUMIRA en animales para evaluar el potencial cancerígeno ni los efectos sobre la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis reumatoide

Se evaluó la eficacia y la seguridad de HUMIRA en cinco estudios aleatorizados doble ciego en pacientes ≥ 18 años con artritis reumatoide (AR) activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (Colegio Estadounidense de Reumatología, ACR). Los pacientes tenían por lo menos 6 articulaciones inflamadas y 9 sensibles. Se administró HUMIRA por vía subcutánea combinado con metotrexato (MTX) (12.5 a 25 mg, Estudios RA-I, RA-III y RA-V) o en monoterapia (Estudios RA-II y RA-V) o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) (Estudio RA-IV).

En el Estudio RA-I, se evaluó a 271 pacientes cuyo tratamiento había fracasado con al menos uno pero no más de cuatro DMARD y que tenían una respuesta inadecuada al MTX. Se administraron dosis de 20, 40 u 80 mg de HUMIRA o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

En el Estudio RA-II, se evaluó a 544 pacientes que habían fracasado en el tratamiento con al menos un DMARD. Se administraron dosis de placebo, 20 o 40 mg de HUMIRA en monoterapia cada dos semanas o semanalmente durante 26 semanas.

En el Estudio RA-III, se evaluó a 619 pacientes que tenían una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron placebo, 40 mg de HUMIRA cada dos semanas con inyecciones de placebo en semanas alternas o 20 mg de HUMIRA semanalmente durante un máximo de 52 semanas. El Estudio RA-III tuvo un criterio principal de valoración adicional después de 52 semanas de la inhibición de la progresión de la enfermedad (detectado por los resultados de las radiografías). Al finalizar las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la que se administraron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas durante un máximo de 5 años.

En el Estudio RA-IV, se evaluó la seguridad en 636 pacientes sin tratamiento previo con DMARD o a quienes se les permitió seguir con el tratamiento reumatológico preexistente, siempre y cuando dicho tratamiento se mantuviera estable durante un mínimo de 28 días. Se asignó de forma aleatoria a los pacientes para recibir 40 mg de HUMIRA o placebo cada dos semanas durante 24 semanas.

En el Estudio RA-V, se evaluó a 799 pacientes con AR activa de moderada a intensa de menos de 3 años de duración, de ≥ 18 años de edad y sin tratamiento previo con MTX. Se aleatorizó a los pacientes para recibir MTX (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8), 40 mg de HUMIRA cada dos semanas o politerapia de HUMIRA/MTX durante 104 semanas. Se evaluó a los pacientes para detectar signos y síntomas y la progresión radiográfica del daño articular. La mediana de la duración de la enfermedad entre los pacientes inscritos en el estudio era de 5 meses. La mediana de la dosis de MTX alcanzada fue de 20 mg.

Respuesta clínica

En la Tabla 2 se muestra el porcentaje de los pacientes tratados con HUMIRA que alcanzaron las respuestas ACR 20, 50 y 70 en los Estudios RA-II y III.

Tabla 2. Respuestas ACR en los Estudios RA-II y III (porcentaje de pacientes)

Respuesta	Estudio RA-II: Monoterapia (26 semanas)			Estudio RA-III: Combinación con metotrexato (24 y 52 semanas)	
	Placebo	HUMIRA 40 mg cada dos semanas	HUMIRA 40 mg por semana	Placebo/MTX	HUMIRA/MTX
	N = 110	N = 113	N = 103	N = 200	N = 207
ACR20					
Mes 6	19%	46%*	53%*	30%	63%*
Mes 12	NC	NC	NC	24%	59%*
ACR50					
Mes 6	8%	22%*	35%*	10%	39%*
Mes 12	NC	NC	NC	10%	42%*
ACR70					
Mes 6	2%	12%*	18%*	3%	21%*
Mes 12	NC	NC	NC	5%	23%*

* $p < 0.01$, HUMIRA frente a placebo.

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

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los Estudios RA-II y RA-III se detallan en la Tabla 3. Los índices de respuesta ACR y la mejoría en todos los componentes de respuesta ACR se mantuvieron hasta la semana 104. Durante los 2 años del Estudio RA-III, el 20% de los pacientes que recibieron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas (c2s) alcanzó una respuesta clínica importante, definida como el mantenimiento de una respuesta ACR 70 durante un período de 6 meses. Las respuestas ACR se mantuvieron en proporciones similares de pacientes hasta por 5 años con tratamiento continuo con HUMIRA en la parte abierta del Estudio RA-III.

Tabla 3. Componentes de la respuesta ACR en los Estudios RA-II y RA-III

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

^a 40 mg de HUMIRA administrados cada dos semanas.

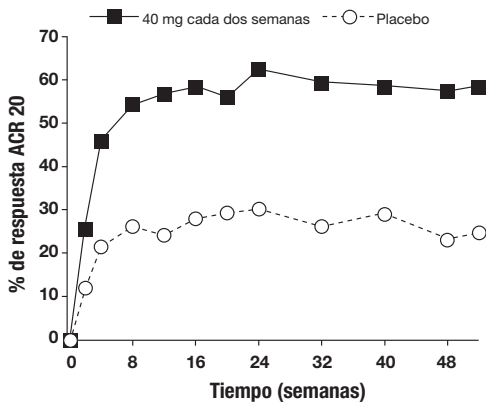
^b Escala visual analógica; 0 = el mejor, 10 = el peor.

^c Índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud; 0 = el mejor, 3 = el peor; mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener su higiene y realizar actividades cotidianas.

* $p < 0.001$, HUMIRA frente a placebo, según la media de cambio desde el inicio.

El tiempo de la respuesta ACR 20 para el Estudio RA-III se muestra en la Figura 1. En el Estudio RA-III, el 85% de los pacientes con respuestas ACR 20 en la semana 24 mantuvo la respuesta hasta la semana 52. El tiempo de la respuesta ACR 20 para el Estudio RA-I y RA-II fue similar.

Figura 1. Estudio RA-III, respuestas ACR 20 en 52 semanas



En el Estudio RA-IV, el 53% de los pacientes tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas además del tratamiento de referencia obtuvo una respuesta ACR 20 en la semana 24 comparado con el 35% de los pacientes tratados con placebo además del tratamiento de referencia ($p < 0.001$). No se observaron reacciones adversas especiales relacionadas con la combinación de HUMIRA (adalimumab) y otros DMARD.

En el Estudio RA-V con pacientes con AR de aparición reciente sin tratamiento previo con MTX, la politerapia de HUMIRA más MTX condujo a un mayor porcentaje de pacientes con respuestas ACR que la monoterapia con MTX o la monoterapia con HUMIRA en la semana 52, y las respuestas se mantuvieron en la semana 104 (consulte la Tabla 4).

Tabla 4. Respuesta ACR en el Estudio RA-V (porcentaje de pacientes)

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

^a La respuesta clínica importante se define como el logro de una respuesta ACR70 durante un período continuo de seis meses.

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

^c $p < 0.001$, HUMIRA/MTX frente a HUMIRA.

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

Respuesta radiográfica

En el Estudio RA-III, el daño estructural de las articulaciones se evaluó con radiografías y se expresó como cambio en la Puntuación total de Sharp (TSS) y sus componentes, las puntuaciones de erosión y de Estrechamiento del espacio articular (JSN), en el mes 12 en comparación con el inicio. Al inicio, la mediana de la TSS fue de aproximadamente 55 en los grupos de placebo y de 40 mg cada dos semanas. En la Tabla 5 se muestran los resultados. A las 52 semanas, los pacientes tratados con HUMIRA/MTX demostraron menos progresión radiográfica que los pacientes que recibieron solamente MTX.

Tabla 5. Media de cambios radiográficos durante 12 meses en el Estudio RA-III

	Placebo/ MTX	HUMIRA/MTX 40 mg cada dos semanas	Placebo/MTX- HUMIRA/MTX (intervalo de confianza del 95%*)	Valor de p^{**}
Puntuación total de Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001
Puntuación de erosión	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
Puntuación de JSN	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

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

** Según el análisis ordinal.

En la extensión abierta del Estudio RA-III, el 77% de los pacientes originales tratados con cualquiera de las dosis de HUMIRA fueron evaluados con radiografías a los 2 años. Los pacientes mantuvieron la inhibición del daño estructural según la medición realizada a través de la TSS. El 54% no tuvo progresión del daño estructural definida por un cambio en la TSS de cero o menos. El 55% de los pacientes tratados originalmente con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas fue evaluado con radiografías a los 5 años. Los pacientes tuvieron inhibición continua del daño estructural, y el 50% no presentaba progresión del daño estructural definida por un cambio en la TSS de cero o menos.

En el Estudio RA-V, el daño estructural de las articulaciones se evaluó de la misma forma que en el Estudio RA-III. Se observó mayor inhibición de la progresión radiográfica, evaluada según los cambios en la TSS, la puntuación de erosión y el JSN, en el grupo de politerapia de HUMIRA/MTX en comparación con el grupo de monoterapia con HUMIRA o MTX en la semana 52 y la semana 104 (consulte la Tabla 6).

Tabla 6. Media de cambio radiográfico* en el Estudio RA-V

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

* media (intervalo de confianza del 95%).

^a $p < 0.001$, HUMIRA/MTX frente a MTX en las semanas 52 y 104 y para HUMIRA/MTX frente a HUMIRA en la semana 104.

^b $p < 0.01$, para HUMIRA/MTX frente a HUMIRA en la semana 52.

Respuesta de la función física

En los Estudios RA-I a IV, HUMIRA® (adalimumab) demostró una mejoría significativamente mayor que la del placebo en el índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) desde el inicio hasta el final del estudio, y una mejoría significativamente mayor que la del placebo en los resultados de salud evaluados mediante la Encuesta resumida sobre la salud (SF-36). Se observó una mejoría tanto en el Resumen de componentes físicos (PCS) como en el Resumen de componentes mentales (MCS).

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

En el Estudio RA-V, el HAQ-DI y el componente físico del SF-36 mostraron una mejoría mayor ($p < 0.001$) en el grupo de politerapia con HUMIRA/MTX frente al grupo de monoterapia con MTX o con HUMIRA en la semana 52, lo cual se mantuvo hasta la semana 104.

14.2 Artritis idiopática juvenil

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en dos estudios (JIA-I y JIA-II) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular activa.

Estudio JIA-I

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en un estudio multicéntrico, aleatorizado, de suspensión, doble ciego, en grupos paralelos en 171 pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis AIJ poliarticular. En el estudio, los pacientes se estratificaron en dos grupos: tratados con MTX y no tratados con MTX. Todos los pacientes debían presentar signos de enfermedad activa moderada o intensa a pesar de haber recibido tratamiento previo con NSAID, analgésicos, corticosteroides o DMARD. Se excluyó del estudio a los pacientes que habían recibido tratamiento previo con DMARD biológicos de cualquier tipo.

El estudio tuvo cuatro fases: una fase introductoria abierta (OL-LI; 16 semanas), una fase doble ciego aleatorizada y de suspensión (DB; 32 semanas), una fase de extensión abierta (OLE-BSA; hasta 136 semanas) y una fase de dosis fijas abierta (OLE-FD; 16 semanas). En las primeras tres fases del estudio, HUMIRA se administró según el área de superficie corporal en una dosis de 24 mg/m² hasta una dosis corporal total máxima de 40 mg por vía subcutánea (SC) cada dos semanas. En la fase OLE-FD, los pacientes recibieron tratamiento con 20 mg de HUMIRA SC cada dos semanas si pesaban menos de 30 kg, y con 40 mg de HUMIRA SC cada dos semanas si pesaban 30 kg o más. Los pacientes se mantuvieron en dosis estables de NSAID y/o prednisona (≤ 0.2 mg/kg/día o 10 mg/día como máximo).

Los pacientes que demostraron una respuesta ACR-Pediátrico 30 al final de la fase OL-LI fueron asignados de manera aleatoria a la fase doble ciego (DB) del estudio y recibieron HUMIRA o placebo cada dos semanas durante 32 semanas o hasta la exacerbación de la enfermedad. La exacerbación de la enfermedad se definió como un agravamiento $\geq 30\%$ con respecto al inicio en ≥ 3 de 6 criterios clave

ACR-Pediátrico, ≥ 2 articulaciones activas y una mejoría $> 30\%$ en no más de 1 de los 6 criterios. Al cabo de 32 semanas o en el momento de la exacerbación de la enfermedad durante la fase DB, los pacientes fueron tratados en la fase de extensión abierta según la pauta BSA (OLE-BSA) antes de la conversión a una pauta de dosis fija basada en el peso corporal (fase OLE-FD).

Respuesta clínica en el Estudio JIA-I

Al finalizar la fase OL-LI de 16 semanas de duración, el 94% de los pacientes en el estrato de MTX y el 74% de los pacientes en el estrato sin MTX tuvieron respuestas ACR-Pediátrico 30. En la fase DB, un número significativamente menor de pacientes que recibieron HUMIRA sufrieron exacerbación de la enfermedad en comparación con los que recibieron el placebo, tanto sin MTX (43% frente al 71%) como con MTX (37% frente al 65%). Un mayor número de pacientes tratados con HUMIRA continuó mostrando respuestas ACR-Pediátrico 30/50/70 en la semana 48 en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con el placebo. Las respuestas ACR-Pediátrico se mantuvieron por hasta dos años en la fase OLE en pacientes que recibieron HUMIRA durante todo el estudio.

Estudio JIA-II

HUMIRA se evaluó en un estudio abierto y multicéntrico en 32 pacientes con AIJ poliarticular activa de moderada a intensa que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg. La mayoría de los pacientes (97%) recibieron tratamiento con HUMIRA en forma de inyección SC única durante 24 semanas como mínimo y 120 semanas como máximo, en dosis de 24 mg/m² hasta un máximo de 20 mg cada dos semanas. Durante el estudio, la mayoría de los pacientes recibía MTX concomitante y, en menor número, corticosteroides o NSAID. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad [consulte Reacciones adversas (6.1)].

14.3 Artritis psoriásica

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en 413 pacientes con artritis psoriásica (AP). Al finalizar ambos estudios, se inscribió a 383 pacientes en un estudio de extensión abierta, en el cual se administraron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

En el Estudio PsA-I se inscribió a 313 pacientes adultos con AP activa de moderada a intensa (> 3 articulaciones inflamadas y > 3 articulaciones sensibles) que habían tenido una respuesta inadecuada al tratamiento con NSAID en una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (DIP) (N = 23); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de psoriasis en placas) (N = 210); (3) artritis mutilans (N = 1); (4) artritis psoriásica asimétrica (N = 77); o (5) tipo EA (N = 2). Los pacientes en tratamiento con MTX (158 de 313 pacientes) en el momento de la inscripción (dosis estable de ≤ 30 mg/semana durante > 1 mes) podían continuar con la misma dosis de MTX. Las dosis de 40 mg de HUMIRA o de placebo cada dos semanas se administraron durante el período doble ciego de 24 semanas del estudio.

Comparado con el placebo, el tratamiento con HUMIRA produjo mejorías en las mediciones de actividad de la enfermedad (consulte las Tablas 7 y 8). Entre los pacientes con AP que recibieron HUMIRA, las respuestas clínicas fueron evidentes en algunos pacientes en el momento de la primera visita (dos semanas) y se mantuvieron hasta la semana 88 en el estudio de extensión abierta en curso. Se observaron respuestas similares en pacientes con cada uno de los subtipos de artritis psoriásica, aunque se inscribieron pocos pacientes con los subtipos de artritis mutilans y tipo espondilitis anquilosante. Las respuestas fueron similares en pacientes que recibían o no recibían la terapia con MTX concomitante al inicio.

Se evaluó a los pacientes con afectación psoriásica de al menos el tres por ciento de la superficie corporal (BSA) para observar las respuestas del Índice de gravedad y área afectada por la psoriasis (PASI). A las 24 semanas, las proporciones de los pacientes que alcanzaron una mejoría del 75% o el 90% en el PASI fueron del 59% y 42%, respectivamente, en el grupo que recibía HUMIRA (N = 69) comparado con el 1% y 0% respectivamente, en el grupo que recibía placebo (N = 69) ($p < 0.001$). Las respuestas PASI fueron evidentes en algunos pacientes en el momento de la primera visita (dos semanas). Las respuestas fueron similares en pacientes que recibían o no recibían la terapia con MTX concomitante al inicio.

Tabla 7. Respuesta ACR en el Estudio PsA-I (porcentaje de pacientes)

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

* $p < 0.001$ para todas las comparaciones entre HUMIRA y placebo.

Tabla 8. Componentes de la actividad de la enfermedad en el Estudio PsA-I

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

* $p < 0.001$ para las comparaciones de HUMIRA frente a placebo, basadas en la mediana de cambios.

^a Escala de 0 a 78.

^b Escala de 0 a 76.

^c Escala visual analógica; 0 = el mejor, 100 = el peor.

^d Índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud; 0 = el mejor, 3 = el peor; mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener su higiene y realizar actividades cotidianas.

^e Intervalo normal: 0 - 0.287 mg/dl.

Se observaron resultados similares en un estudio adicional de 12 semanas en 100 pacientes con artritis psoriásica de moderada a intensa que tuvieron una respuesta subóptima a la terapia con DMARD, como se manifestó por ≥ 3 articulaciones sensibles y ≥ 3 articulaciones inflamadas al momento de la inscripción.

Respuesta radiográfica

Los cambios radiográficos se evaluaron en los estudios de AP. Se tomaron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio y en la semana 24 durante el período doble ciego cuando los pacientes recibían HUMIRA o placebo, y en la semana 48, cuando todos los pacientes recibían dosis abiertas de HUMIRA. Los evaluadores de las radiografías no conocían a qué grupo de tratamiento pertenecía el paciente; se utilizó una Puntuación total de Sharp modificada (mTSS), la cual incluyó articulaciones interfalángicas distales (es decir, distinta de la TSS utilizada para la artritis reumatoide).

Los pacientes tratados con HUMIRA demostraron una mayor inhibición de la progresión radiográfica en comparación con los pacientes tratados con el placebo, y este efecto se mantuvo en la semana 48 (consulte la Tabla 9).

Tabla 9. Cambio en la Puntuación total de Sharp modificada en la artritis psoriásica

	Placebo N = 141	HUMIRA N = 133	
	Semana 24	Semana 24	Semana 48
Media inicial	22.1	23.4	23.4
Media de cambio \pm DE	0.9 \pm 3.1	-0.1 \pm 1.7	-0.2 \pm 4.9*

* < 0.001 para la diferencia entre HUMIRA en la semana 48 y el placebo en la semana 24 (análisis primario).

Respuesta de la función física

En el Estudio PsA-I, se evaluó la función física y la discapacidad mediante el Índice de discapacidad del HAQ (HAQ-DI) y la Encuesta resumida sobre la salud SF-36. Los pacientes tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas mostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en la puntuación del HAQ-DI (disminuciones medias del 47% y el 49% en las semanas 12 y 24, respectivamente) en comparación con el placebo (disminuciones medias del 1% y el 3% en las semanas 12 y 24, respectivamente). En las semanas 12 y 24, los pacientes tratados con HUMIRA mostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en la puntuación del Resumen de componentes físicos SF-36 en comparación con los pacientes tratados con placebo, y no se observó un agravamiento en la puntuación del Resumen de componentes mentales SF-36. La mejoría en la función física basada en el HAQ-DI se mantuvo por hasta 84 semanas durante la parte abierta del estudio.

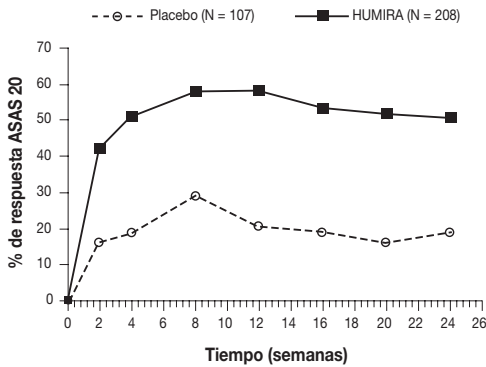
14.4 Espondilitis anquilosante

Se evaluó la seguridad y la eficacia de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas en 315 pacientes adultos en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa que habían tenido una respuesta inadecuada a los glucocorticoides, NSAID, analgésicos, metotrexato o sulfasalazina. Se definió a la EA activa como aquellos pacientes que cumplieron con al menos dos de los siguientes tres criterios: (1) una puntuación en el índice de actividad de la enfermedad de Bath de la EA (BASDAI) ≥ 4 cm, (2) una puntuación de la escala visual analógica (EVA) para el dolor de espalda total ≥ 40 mm y (3) rigidez matutina durante ≥ 1 hora. El período ciego fue seguido de un período abierto durante el cual los pacientes recibieron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas por vía subcutánea durante hasta 28 semanas adicionales.

Se observaron mejorías en las mediciones de la actividad de la enfermedad por primera vez en la semana 2, las cuales se mantuvieron por 24 semanas, tal como se muestra en la Figura 2 y en la Tabla 10.

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

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



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

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

Tabla 10. Componentes de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante

	Placebo N = 107		HUMIRA N = 208	
	Media inicial	Media en la semana 24	Media inicial	Media en la semana 24
Criterios de respuesta ASAS 20*				
Evaluación global del paciente sobre la actividad de la enfermedad**	65	60	63	38
Dolor de espalda total*	67	58	65	37
Inflamación ^{b*}	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI ^{c*}	56	51	52	34
Puntuación BASDAI ^{d*}	6.3	5.5	6.3	3.7
Puntuación BASMI ^{e*}	4.2	4.1	3.8	3.3
Distancia trago a pared (cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
Flexión lumbar (cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
Rotación cervical (grados)	42.2	42.1	48.4	51.6
Flexión lateral lumbar (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
Distancia intermaleolar (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP ^{f*}	2.2	2.0	1.8	0.6

^a Porcentaje de sujetos con una mejoría de al menos el 20% y de 10 unidades medida en una escala visual analógica (EVA) en la que 0 = "ninguna" y 100 = "intensa".

^b Media de las preguntas 5 y 6 de BASDAI (definida en "d").

^c Índice funcional de Bath de la espondilitis anquilosante.

^d Índice de actividad de la enfermedad de Bath de la espondilitis anquilosante.

^e Índice de metrología de Bath de la espondilitis anquilosante.

^f Proteína C reactiva (mg/dl).

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

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

Los pacientes tratados con HUMIRA alcanzaron mejorías con respecto al inicio en la puntuación del Cuestionario de calidad de vida sobre la espondilitis anquilosante (ASQoL) (-3.6 frente a -1.1) y en la puntuación del Resumen de componentes físicos (PCS) de la Encuesta resumida sobre la salud (SF-36) (7.4 frente a 1.9) en comparación con los pacientes tratados con el placebo en la semana 24.

14.5 Enfermedad de Crohn en la población adulta

Se evaluó la seguridad y la eficacia de dosis múltiples de HUMIRA en pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a intensa (Índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450) en estudios aleatorizados, doble ciego controlados con placebo. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o inmunomoduladores, y el 79% de los pacientes continuó recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

La inducción de la remisión clínica (definida como CDAI < 150) se evaluó en dos estudios. En el Estudio CD-I, se asignó de forma aleatoria a 299 pacientes sin

tratamiento previo con bloqueadores del TNF a uno de cuatro grupos de tratamiento: el grupo del placebo recibió placebo en las semanas 0 y 2; el grupo 160/80 recibió 160 mg de HUMIRA en la semana 0 y 80 mg en la semana 2; el grupo 80/40 recibió 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, y el grupo 40/20 recibió 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la semana 4. En el segundo estudio de inducción, el Estudio CD-II, se asignó de forma aleatoria a 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a un tratamiento previo con infliximab para recibir 160 mg de HUMIRA en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, o bien placebo en las semanas 0 y 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la semana 4.

El mantenimiento de la remisión clínica se evaluó en el Estudio CD-III. En este estudio, 854 pacientes con enfermedad activa recibieron dosis abiertas de 80 mg de HUMIRA en la semana 0 y de 40 mg en la semana 2. En la semana 4, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 40 mg de HUMIRA cada dos semanas, 40 mg de HUMIRA semanalmente o placebo. La duración total del estudio fue de 56 semanas. Los pacientes con respuesta clínica (disminución ≥ 70 en CDAI) en la semana 4 fueron estratificados y analizados de forma separada de aquellos que no habían alcanzado una respuesta clínica en la semana 4.

Inducción de la remisión clínica

Un porcentaje mayor de pacientes tratados con dosis de 160/80 mg de HUMIRA alcanzó la inducción de la remisión clínica en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 4, independientemente de si los pacientes no habían recibido tratamiento previo con bloqueadores del TNF (CD-I) o de si habían dejado de responder o eran intolerantes al infliximab (CD-II) (consulte la Tabla 11).

Tabla 11. Inducción de la remisión clínica en los Estudios CD-I y CD-II (porcentaje de pacientes)

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

Se entiende por remisión clínica una puntuación < 150 en CDAI; se entiende por respuesta clínica una disminución de al menos 70 puntos en el CDAI.
* $p < 0.001$ para la comparación de proporciones por pares de HUMIRA frente a placebo.
** $p < 0.01$ para la comparación de proporciones por pares de HUMIRA frente a placebo.

Mantenimiento de la remisión clínica

En la semana 4 del Estudio CD-III, el 58% (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica y fueron evaluados en el análisis primario. En las semanas 26 y 56, una mayor proporción de pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4 alcanzaron la remisión clínica en el grupo de mantenimiento que recibía 40 mg de HUMIRA cada dos semanas en comparación con los pacientes del grupo de mantenimiento con placebo (consulte la Tabla 12). El grupo que recibió tratamiento con HUMIRA cada semana no demostró índices de remisión significativamente superiores en comparación con el grupo que recibió HUMIRA cada dos semanas.

Tabla 12. Mantenimiento de la remisión clínica en el CD-III (porcentaje de pacientes)

	Placebo	HUMIRA 40 mg cada dos semanas
	N = 170	N = 172
Semana 26		
Remisión clínica	17%	40%*
Respuesta clínica	28%	54%*
Semana 56		
Remisión clínica	12%	36%*
Respuesta clínica	18%	43%*

Se entiende por remisión clínica una puntuación < 150 en CDAI; se entiende por respuesta clínica una disminución de al menos 70 puntos en el CDAI.
* $p < 0.001$ para la comparación de proporciones por pares de HUMIRA frente a placebo.

De los pacientes con respuesta en la semana 4 que alcanzaron la remisión durante el estudio, aquellos del grupo que recibía HUMIRA cada dos semanas mantuvieron la remisión durante un período más prolongado que los del grupo de mantenimiento que recibía el placebo. Entre los pacientes que no alcanzaron una respuesta para la semana 12, la continuación de la terapia más allá de las 12 semanas no dio como resultado una cantidad significativamente mayor de respuestas.

14.6 Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego de 52 semanas sobre 2 niveles de dosis de HUMIRA (Estudio PCD-I) en 192 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa (definida como una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica [PCDAI] > 30).² Los pacientes inscritos habían presentado una respuesta inadecuada a corticosteroides o a un inmunomodulador (es decir, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) durante los dos años anteriores. Se permitió la inscripción de pacientes

que previamente habían recibido un bloqueador del TNF si habían dejado de responder al mismo o no lo toleraron.

Los pacientes recibieron un tratamiento de inducción abierto en dosis basadas en su peso corporal (≥ 40 kg y < 40 kg). Los pacientes que pesaban 40 kg o más recibieron 160 mg (en la semana 0) y 80 mg (en la semana 2). Los pacientes que pesaban menos de 40 kg recibieron 80 mg (en la semana 0) y 40 mg (en la semana 2). En la semana 4, se aleatorizó 1:1 a los pacientes pertenecientes a cada categoría de peso corporal (≥ 40 kg y < 40 kg) para recibir tratamiento con una de dos dosis de mantenimiento posibles (dosis alta y dosis baja). La dosis alta fue de 40 mg cada dos semanas si el paciente pesaba 40 kg o más, y 20 mg cada dos semanas si pesaba menos de 40 kg. La dosis baja fue de 20 mg cada dos semanas si el paciente pesaba 40 kg o más, y 10 mg cada dos semanas si pesaba menos de 40 kg.

A lo largo del estudio se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides (dosis de prednisona ≤ 40 mg/día o su equivalente) e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato).

En la semana 12, se permitió a los pacientes que habían sufrido una exacerbación de la enfermedad (aumento del PCDAI ≥ 15 respecto a la semana 4 y PCDAI absoluto > 30) o que no respondieron (no habían logrado reducir el PCDAI ≥ 15 respecto al inicio durante 2 visitas consecutivas realizadas al menos con 2 semanas de diferencia) aumentar la dosis (es decir, cambiar de la administración enmascarada cada dos semanas a la administración enmascarada cada semana). Los pacientes que aumentaron sus dosis se consideraron fracasos del tratamiento.

Al inicio, el 38% de los pacientes recibían corticosteroides y el 62% de los pacientes recibían un inmunomodulador. El 44% de los pacientes habían dejado de responder o eran intolerantes a un bloqueador del TNF. La mediana de la puntuación PCDAI inicial fue de 40. De los 192 pacientes en total, 188 concluyeron el período de inducción de 4 semanas, 152 recibieron tratamiento durante 26 semanas y 124 recibieron tratamiento durante 52 semanas. En el 51% (48/95) de los pacientes del grupo de dosis de mantenimiento baja se aumentó la dosis, y en el 38% (35/93) de los pacientes del grupo de dosis de mantenimiento alta se aumentó la dosis.

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

Las proporciones de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (definida como PCDAI ≤ 10) y la respuesta clínica (definida como una reducción del PCDAI de al menos 15 puntos respecto al inicio) se evaluaron en las semanas 26 y 52.

Tanto en la semana 26 como en la semana 52, la proporción de pacientes que presentaban remisión clínica y respuesta clínica fue numéricamente mayor en el grupo que recibía la dosis alta que en el tratado con la dosis baja (Tabla 13). La pauta posológica de mantenimiento recomendada es de 20 mg cada dos semanas si el paciente pesa menos de 40 kg, y 40 mg cada dos semanas si pesa 40 kg o más. No se recomienda la administración semanal con fines de mantenimiento [consulte Posología y administración (2.4)].

Tabla 13. Remisión clínica y respuesta clínica en el Estudio PCD-I

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

[†] La dosis de mantenimiento baja fue de 20 mg cada dos semanas si el paciente pesaba 40 kg o más y 10 mg cada dos semanas si pesaba menos de 40 kg.
[#] La dosis de mantenimiento alta fue de 40 mg cada dos semanas si el paciente pesaba 40 kg o más y 20 mg cada dos semanas si pesaba menos de 40 kg.
[‡] Remisión clínica definida como PCDAI ≤ 10 .
[§] Respuesta clínica definida como reducción mínima del PCDAI de 15 puntos con respecto al inicio.

14.7 Colitis ulcerosa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA® (adalimumab) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a intensa (puntuación Mayo de 6 a 12 en una escala de 12 puntos, con una subpuntuación de endoscopia de 2 a 3 en una escala de 0 a 3) a pesar del tratamiento concurrente o previo con inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-MP en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (Estudios UC-I y UC-II). En ambos estudios se inscribió a pacientes sin tratamiento previo con bloqueadores del TNF, pero el Estudio UC-II también permitió el ingreso de pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF. El 40% de los pacientes inscritos en el Estudio UC-II había usado previamente otro bloqueador del TNF.

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

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

En el Estudio UC-I se aleatorizó a 390 pacientes sin tratamiento previo con bloqueadores del TNF a uno de los tres grupos de tratamiento para el análisis de eficacia primario. El grupo del placebo recibió placebo en las semanas 0, 2, 4 y 6; el grupo 160/80 recibió 160 mg de HUMIRA en la semana 0 y 80 mg en la semana 2; el grupo 80/40 recibió 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. Después de la semana 2, los pacientes de ambos grupos con tratamiento de HUMIRA recibieron 40 mg cada dos semanas (c2s).

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

En ambos estudios, Estudios UC-I y UC-II, un porcentaje mayor de pacientes tratados con 160/80 mg de HUMIRA en comparación con los pacientes tratados con placebo alcanzaron la inducción de la remisión clínica. En el Estudio UC-II, un porcentaje mayor de pacientes tratados con 160/80 mg de HUMIRA en comparación con los pacientes tratados con placebo alcanzaron la remisión clínica sostenida (remisión clínica tanto en la semana 8 como en la 52) (Tabla 14).

Tabla 14. Inducción de la remisión clínica en los Estudios UC-I y UC-II y remisión clínica sostenida en el Estudio UC-II (porcentaje de pacientes)

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

La remisión clínica se define como puntuación Mayo ≤ 2 sin subpuntuaciones individuales > 1 .
 IC = intervalo de confianza.
 * $p < 0.05$ para la comparación de proporciones por pares de HUMIRA frente a placebo.

En el Estudio UC-I, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la remisión clínica observada entre el grupo de 80/40 mg de HUMIRA y el grupo del placebo en la semana 8.

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

En el subgrupo de pacientes del Estudio UC-II con uso previo de bloqueadores del TNF, la diferencia de tratamiento para la inducción de la remisión clínica pareció ser menor que la observada en la población total del estudio, y las diferencias de tratamiento para la remisión clínica sostenida y la remisión clínica en la semana 52 parecieron ser similares a las observadas en la población total del estudio. El subgrupo de pacientes con uso previo de bloqueadores del TNF alcanzó una inducción de la remisión clínica de un 9% (9/98) en el grupo de HUMIRA frente al 7% (7/101) en el grupo del placebo, y una remisión clínica sostenida de un 5% (5/98) en el grupo de HUMIRA frente al 1% (1/101) en el grupo del placebo. En el subgrupo de pacientes con uso previo de bloqueadores del TNF, el 10% (10/98) estaba en remisión clínica en la semana 52 en el grupo de HUMIRA frente al 3% (3/101) en el grupo del placebo.

14.8 Psoriasis en placas

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 1,696 sujetos adultos con psoriasis en placas (PP) crónica de moderada a intensa que eran candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia.

En el Estudio Ps-I se evaluó a 1,212 sujetos con psoriasis en placas (PP) crónica con una afectación $\geq 10\%$ de la superficie corporal (BSA), una Evaluación global del médico (PGA) de al menos una gravedad moderada de la enfermedad, y un Índice de gravedad y área afectada por la psoriasis (PASI) ≥ 12 durante tres períodos de tratamiento. En el período A, los sujetos recibieron placebo o HUMIRA en una dosis inicial de 80 mg en la semana 0, seguido de una dosis de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1. Tras 16 semanas de tratamiento, los sujetos que alcanzaron al menos una respuesta PASI 75 en la semana 16, definida como una mejoría en la puntuación del PASI de al menos el 75% en relación con el inicio, ingresaron en el período B y recibieron dosis abiertas de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas. Después de 17 semanas de tratamiento abierto, los sujetos que mantuvieron al menos una respuesta PASI 75 en la semana 33 y que habían sido aleatorizados originalmente a la terapia activa en el período A fueron aleatorizados nuevamente en el período C para recibir 40 mg de HUMIRA o placebo cada dos semanas durante 19 semanas más. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación media del PASI al inicio fue de 19, y la puntuación de la Evaluación global del médico al inicio osciló entre “moderada” (53%), “intensa” (41%) y “muy intensa” (6%).

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

En los Estudios Ps-I y II se evaluó la proporción de sujetos que alcanzó una puntuación de enfermedad “sin signos” o “mínima” en la escala PGA de 6 puntos y la proporción de sujetos que alcanzó una reducción de la puntuación del PASI de al menos el 75% (PASI 75) con respecto al inicio en la semana 16 (consulte las Tablas 15 y 16).

Asimismo, en el Estudio Ps-I se evaluó la proporción de sujetos que mantuvo una puntuación de enfermedad “sin signos” o “mínima” en la escala PGA o una respuesta PASI 75 después de la semana 33 y en la semana 52 o antes.

Tabla 15. Resultados de eficacia a las 16 semanas del Estudio Ps-I. Cantidad de sujetos (%)

	HUMIRA 40 mg cada dos semanas	Placebo
	N = 814	N = 398
PGA: Sin signos o mínima*	506 (62%)	17 (4%)
PASI 75	578 (71%)	26 (7%)

* Sin signos = sin elevación de placas, sin escamas, más o menos hiperpigmentación o coloración roja o rosa difusa.

Mínima = es posible pero difícil determinar si existe una leve elevación de la placa sobre la piel normal, más o menos sequedad superficial con algo de coloración blanca, más o menos hasta coloración roja.

Tabla 16. Resultados de eficacia a las 16 semanas del Estudio Ps-II. Cantidad de sujetos (%)

	HUMIRA 40 mg cada dos semanas	Placebo
	N = 99	N = 48
PGA: Sin signos o mínima*	70 (71%)	5 (10%)
PASI 75	77 (78%)	9 (19%)

* Sin signos = sin elevación de placas, sin escamas, más o menos hiperpigmentación o coloración roja o rosa difusa.

Mínima = es posible pero difícil determinar si existe una leve elevación de la placa sobre la piel normal, más o menos sequedad superficial con algo de coloración blanca, más o menos hasta coloración roja.

Asimismo, los sujetos del Estudio Ps-I que recibían HUMIRA y mantuvieron una PASI 75 fueron aleatorizados nuevamente para recibir HUMIRA (N = 250) o placebo (N = 240) en la semana 33. Al cabo de 52 semanas de tratamiento con HUMIRA, una mayor cantidad de sujetos que recibían HUMIRA mantuvo la eficacia en comparación con los que fueron aleatorizados nuevamente para recibir placebo en función del mantenimiento de la puntuación PGA de enfermedad “sin signos” o “mínima” (68% frente al 28%) o una PASI 75 (79% frente al 43%).

Un total de 347 pacientes que respondieron de manera estable participó en una evaluación de suspensión y repetición del tratamiento en un estudio de extensión abierto. La mediana de tiempo hasta la recaída (disminución a “moderada” o peor según la PGA) fue de aproximadamente 5 meses. Durante el período de suspensión, ningún sujeto experimentó una transformación a psoriasis eritrodérmica o pustulosa. Un total de 178 sujetos con recaída reinició el tratamiento con 80 mg de HUMIRA, después con 40 mg cada dos semanas comenzando en la semana 1. En la semana 16, el 69% (123/178) de los sujetos tuvo una respuesta “sin signos” o “mínima” según la PGA.

14.9 Hidradenitis supurativa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (estudios HS-I y II) en un total de 633 sujetos adultos con hidradenitis supurativa (HS) de moderada a intensa con enfermedad en estadio II o III de Hurley y con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios. En ambos estudios, los sujetos recibieron un placebo o HUMIRA en una dosis inicial de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, y 40 mg a la semana a partir de la semana 4 y hasta la semana 11. Los sujetos usaban una solución antiséptica tópica todos los días. En el Estudio HS-II se permitió el uso simultáneo de antibióticos por vía oral.

En ambos estudios se evaluó la Respuesta clínica en la hidradenitis supurativa (HiSCR) en la semana 12. La HiSCR se definió como una reducción de al menos un 50% en la cantidad total de abscesos y nódulos inflamatorios sin un aumento en la cantidad de abscesos y ningún aumento en la cantidad de fístulas supurantes con relación al inicio (consulte la Tabla 17). La reducción en el dolor cutáneo debido a la HS se evaluó con una escala numérica en los pacientes que ingresaron en el estudio con una puntuación basal de 3 o más en una escala de 11 puntos.

En ambos estudios, una mayor proporción de sujetos tratados con HUMIRA alcanzaron la HiSCR en comparación con los sujetos tratados con el placebo (consulte la Tabla 17).

Tabla 17. Resultados de eficacia a las 12 semanas en sujetos con hidradenitis supurativa de moderada a intensa

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

*El 19.3% de los sujetos en el Estudio HS-II continuaron recibiendo tratamiento de base con antibióticos por vía oral durante el estudio.

En ambos estudios, desde la semana 12 hasta la semana 35 (período B), los sujetos que habían recibido HUMIRA fueron aleatorizados nuevamente a 1 de 3 grupos de tratamiento (40 mg de HUMIRA a la semana, 40 mg de HUMIRA cada dos semanas o el placebo). A los sujetos que habían sido aleatorizados para recibir el placebo se les asignó a recibir 40 mg de HUMIRA a la semana (Estudio HS-I) o al placebo (Estudio HS-II).

Durante el período B, se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento $\geq 25\%$ desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales) en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con HUMIRA tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.

14.10 Uveítis

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en pacientes adultos con uveítis intermedia, uveítis posterior y panuveítis no infecciosas (a exclusión de pacientes con uveítis anterior aislada) en dos estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo (UV I y II). Los pacientes recibieron el placebo o HUMIRA en una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El criterio principal de valoración de la eficacia de ambos estudios fue “tiempo hasta el fracaso del tratamiento”.

El fracaso del tratamiento fue un criterio de múltiples componentes definido como el desarrollo de nuevas lesiones vasculares inflamatorias retinianas y/o coriorretinianas; aumento del grado de células o vitritis en la cámara anterior (CA), o disminución de la mejor agudeza visual con corrección (MAVC).

En el Estudio UV I se evaluó a 217 pacientes con uveítis activa mientras recibían corticoesteroides (prednisona oral en dosis de 10 a 60 mg/día). Todos los pacientes recibieron una dosis estandarizada de prednisona 60 mg/día al ingresar al estudio, seguida de un esquema de tratamiento obligatorio de disminución progresiva del corticoesteroide hasta su suspensión total para la semana 15.

En el estudio UV II se evaluó a 226 pacientes con uveítis inactiva mientras recibían tratamiento con corticoesteroides (prednisona oral de 10 a 35 mg/día) al inicio para controlar su enfermedad. Posteriormente, los pacientes se sometieron a un esquema de tratamiento obligatorio de disminución progresiva del corticoesteroide hasta su suspensión total para la semana 19.

Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracaso de tratamiento en pacientes que recibían HUMIRA frente a los que recibían el placebo. En ambos estudios, todos los componentes del criterio principal de valoración contribuyeron de manera acumulativa a la diferencia general entre el grupo de HUMIRA y el de placebo (Tabla 18).

Tabla 18. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento en los estudios UV I y UV II

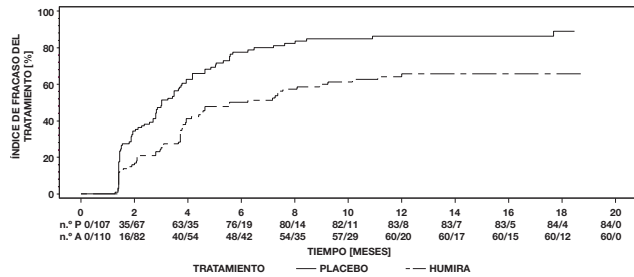
	UV I			UV II		
	Placebo (N = 107)	HUMIRA (N = 110)	CRI [IC del 95%] ^a	Placebo (N = 111)	HUMIRA (N = 115)	CRI [IC del 95%] ^a
Fracaso ^b n (%)	84 (78.5)	60 (54.5)	0.50 [0.36, 0.70]	61 (55.0)	45 (39.1)	0.57 [0.39, 0.84]
Mediana de tiempo hasta el fracaso (meses) [IC del 95%]	3.0 [2.7, 3.7]	5.6 [3.9, 9.2]	NC	8.3 [4.8, 12.0]	NE ^c	NC

^a CRI (cociente de riesgos instantáneos) de HUMIRA frente al placebo a partir de la regresión de riesgos instantáneos proporcionales con el tratamiento como factor.

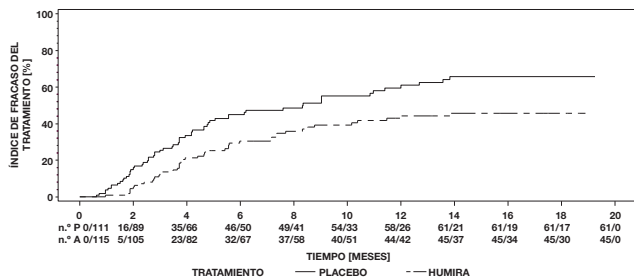
^b Se contó como evento al fracaso del tratamiento en la semana 6 o después en el Estudio UV I, o en la semana 2 o después en el Estudio UV II. Los sujetos que interrumpieron su participación en el estudio fueron censurados en el momento de su retiro.

^c NE: no estimable. Menos de la mitad de los sujetos en riesgo tuvieron un evento.

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



Estudio UV I



Estudio UV II

Nota: n.º P = placebo (número de eventos/número en riesgo); n.º A = HUMIRA (número de eventos/número en riesgo).

15 REFERENCIAS

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 17 Registries, 2000-2007.
2. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-447.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

HUMIRA® (adalimumab) se presenta en forma de solución estéril sin conservantes para la administración subcutánea. Se dispone de las siguientes presentaciones.

- **Envase con plumas HUMIRA: 40 mg/0.8 ml**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene dos toallitas con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 40 mg/0.8 ml de HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-4339-02.
- **Envase con plumas HUMIRA: 40 mg/0.4 ml**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene dos toallitas con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada que suministra 40 mg/0.4 ml de HUMIRA. El protector negro que cubre la aguja no está hecho de látex de caucho natural. El número NDC es 0074-0554-02.
- **Pluma HUMIRA 40 mg/0.8 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o hidradenitis supurativa**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 6 toallitas con alcohol y 6 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o hidradenitis supurativa). Cada bandeja de dosis contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 40 mg/0.8 ml de HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-4339-06.
- **Pluma HUMIRA 40 mg/0.4 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o hidradenitis supurativa**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 6 toallitas con alcohol y 6 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o hidradenitis supurativa). Cada bandeja de dosis contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada que suministra 40 mg/0.4 ml de HUMIRA. El protector negro que cubre la aguja no está hecho de látex de caucho natural. El número NDC es 0074-0554-06.
- **Pluma HUMIRA 40 mg/0.8 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la psoriasis/uveítis**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 4 toallitas con alcohol y 4 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de la psoriasis/uveítis). Cada bandeja de dosis contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 40 mg/0.8 ml de

HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-4339-07.

- **Pluma HUMIRA 40 mg/0.4 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la psoriasis/uveítis**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 4 toallitas con alcohol y 4 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de la psoriasis/uveítis). Cada bandeja de dosis contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada que suministra 40 mg/0.4 ml de HUMIRA. El protector negro que cubre la aguja no está hecho de látex de caucho natural. El número NDC es 0074-0554-04.
- **Envase con jeringas precargadas: 40 mg/0.8 ml**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene dos toallitas con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 40 mg/0.8 ml de HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-3799-02.
- **Envase con jeringas precargadas: 40 mg/0.4 ml**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene dos toallitas con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada que suministra 40 mg/0.4 ml de HUMIRA. El protector negro que cubre la aguja no está hecho de látex de caucho natural. El número NDC es 0074-0243-02.
- **Envase con jeringas precargadas: 20 mg/0.4 ml**
HUMIRA se suministra en un envase que contiene dos toallitas con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 20 mg/0.4 ml de HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-9374-02.
- **Envase con jeringas precargadas: 10 mg/0.2 ml**
HUMIRA se suministra en un envase que contiene dos toallitas con alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 10 mg/0.2 ml de HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-6347-02.
- **Jeringa precargada de HUMIRA 40 mg/0.8 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos (6 unidades)**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 6 toallitas con alcohol y 6 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de pacientes pediátricos). Cada bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 40 mg/0.8 ml de HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-3799-06.
- **Jeringa precargada de HUMIRA 80 mg/0.8 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos (3 unidades)**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 4 toallitas con alcohol y 3 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de pacientes pediátricos). Cada bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada que suministra 80 mg/0.8 ml de HUMIRA. El protector negro que cubre la aguja no está hecho de látex de caucho natural. El número NDC es 0074-2540-03.
- **Jeringa precargada de HUMIRA 40 mg/0.8 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos (3 unidades)**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 4 toallitas con alcohol y 3 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de pacientes pediátricos). Cada bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 27 que suministra 40 mg/0.8 ml de HUMIRA. El protector gris que cubre la aguja contiene látex de caucho natural. El número NDC es 0074-3799-03.
- **Jeringa precargada de HUMIRA 80 mg/0.8 ml y 40 mg/0.4 ml: Kit de iniciación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos (2 unidades)**
HUMIRA se dispensa en un envase que contiene 2 toallitas con alcohol y 2 bandejas de dosis (Kit de iniciación para el tratamiento de pacientes pediátricos). Una bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada que suministra 80 mg/0.8 ml de HUMIRA. La otra bandeja de dosis contiene una jeringa monodosis de vidrio precargada de 1 ml con una aguja fija de ½ pulgada calibre 29 de pared delgada que suministra 40 mg/0.4 ml de HUMIRA. El protector negro que cubre la aguja no está hecho de látex de caucho natural. El número NDC es 0074-0067-02.
- **Envase con vial monodosis para uso hospitalario: 40 mg/0.8 ml**
HUMIRA se suministra para uso únicamente hospitalario en un envase que contiene un vial de vidrio monodosis que suministra 40 mg/0.8 ml de HUMIRA. El tapón del vial no está hecho de látex de caucho natural. El número NDC es 0074-3797-01.

Almacenamiento y estabilidad

No lo utilice después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. HUMIRA debe refrigerarse a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C). NO CONGELAR. No lo utilice si ha sido congelado, ni siquiera después de que se haya descongelado. Guárdelo en el envase original hasta el momento de su administración, para protegerlo de la luz.

De ser necesario, por ejemplo para viajar, se puede guardar HUMIRA a temperatura ambiente hasta un máximo de 77 °F (25 °C) durante un período de hasta 14 días, protegido de la luz. Se debe desechar HUMIRA si no se usa en el período de 14 días. Anote la fecha en la que se saque HUMIRA del refrigerador por primera vez en los espacios que aparecen en el envase y la bandeja de dosis.

No guarde HUMIRA en condiciones de calor o frío excesivos.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Consulte el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Orientación al paciente

Entregue la "Guía del medicamento" de HUMIRA a los pacientes o cuidadores, y desles la oportunidad de leerla y aclarar las dudas antes de iniciar el tratamiento y cada vez que se renueve la receta. Si los pacientes desarrollan signos y síntomas de infección, explíqueles que deben solicitar asistencia médica de inmediato.

Se debe informar a los pacientes de los posibles beneficios y riesgos de HUMIRA.

• Infecciones

Informe a los pacientes que HUMIRA podría disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Indique a los pacientes la importancia de consultar al médico si manifiestan cualquier síntoma de infección, como tuberculosis, infecciones micóticas invasivas y reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B.

• Neoplasias malignas

Oriente a los pacientes sobre el riesgo de presentar neoplasias malignas durante el tratamiento con HUMIRA.

• Reacciones alérgicas

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas de reacciones alérgicas intensas. Informe a los pacientes que son sensibles al látex que la tapa gris de la aguja de la Pluma HUMIRA y de la jeringa precargada calibre 27 contiene látex de caucho natural [consulte *Presentación/Conservación y manejo (16) para obtener información específica*].

• Otras afecciones

Recomiende a los pacientes que informen sobre cualquier signo de una nueva afección o de agudización de afecciones existentes, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades neurológicas, trastornos autoinmunitarios o citopenias. Aconseje a los pacientes que informen acerca de cualquier síntoma que sugiera citopenia, tales como hematomas, sangrados o fiebre persistente.

Instrucciones sobre la técnica de inyección

Informe a los pacientes de que la primera inyección debe aplicarse bajo la supervisión de un profesional médico calificado. Si un paciente o cuidador administra la inyección de HUMIRA, enséñele las técnicas de inyección y evalúe su capacidad para inyectar por vía subcutánea a fin de asegurar la correcta administración de HUMIRA [consulte las *Instrucciones de uso*].

A los pacientes que vayan a usar la Pluma HUMIRA, dígales que:

- Escucharán un fuerte "clic" al presionar el botón activador morado. El fuerte clic que se escuchará indica el **comienzo** de la inyección.
- El paciente debe sostener la Pluma HUMIRA contra la piel pellizcada y levantada hasta haber inyectado todo el medicamento. Esto puede tardar hasta 10 segundos.
- Sabrá que la inyección se ha aplicado por completo cuando el indicador amarillo cubra totalmente el visor y se detenga.

Indique a los pacientes que deben desechar las agujas y las jeringas usadas o la Pluma inmediatamente después de su uso, en un recipiente especial para eliminar objetos punzantes aprobado por la FDA. **Indique a los pacientes que no tiren las agujas y jeringas sueltas o la Pluma en la basura de su casa.** Indique a los pacientes que, si no tienen un recipiente especial para eliminar objetos punzantes aprobado por la FDA, pueden utilizar un recipiente de uso doméstico hecho de plástico muy resistente, que pueda cerrarse con un ajuste hermético, con tapa resistente a los pinchazos, que las puntas no puedan salir; que esté en posición vertical y que sea estable durante el uso, resistente a las fugas, y debidamente etiquetado para avisar de los residuos peligrosos que contiene el recipiente.

Indique a los pacientes que, cuando el recipiente para eliminar objetos punzantes esté casi lleno, tendrán que seguir las directrices comunitarias para deshacerse correctamente de dicho recipiente. Indique a los pacientes que puede haber leyes locales o estatales sobre cómo se pueden desechar las agujas y las jeringas usadas. Los pacientes podrán consultar el sitio web de la FDA en <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal> para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzantes y para obtener información específica sobre la eliminación de estos en el estado en el que residan.

Indique a los pacientes que no deben tirar el recipiente para eliminar objetos punzantes usados en la basura de su casa a menos que las directrices comunitarias lo permitan. Indique a los pacientes que este tipo de recipientes no se recicla.

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A.

Número de licencia en EE. UU. 1889

Ref.: 03-B380 10/2016

64C-1884212 ENGLISH MASTER

64C-1891205 SPANISH MASTER

abbvie

GUÍA DEL MEDICAMENTO HUMIRA® (adalimumab) inyectable

Lea la Guía del medicamento que viene con HUMIRA antes de comenzar a utilizar el medicamento y cada vez que renueve la receta. Es posible que haya información nueva. Esta Guía del medicamento no sustituye a la consulta con su médico sobre su estado de salud o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HUMIRA?

HUMIRA es un medicamento que afecta al sistema inmunitario. HUMIRA puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. **Han ocurrido infecciones graves en personas que recibían HUMIRA. Entre estas infecciones graves se encuentran la tuberculosis (TB) e infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se han diseminado por todo el cuerpo. Algunas personas han muerto debido a estas infecciones.**

- Antes de que usted comience a usar HUMIRA, su médico debe hacerle un análisis para determinar si tiene TB.
- El médico debe controlarlo estrechamente para detectar signos y síntomas de TB durante el tratamiento con HUMIRA.

No debe comenzar a usar HUMIRA® (adalimumab) si tiene algún tipo de infección, a menos que su médico se lo haya indicado.

Antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA, informe al médico si:

- Cree que tiene una infección o tiene síntomas de infección tales como:
 - fiebre, sudores o escalofríos;
 - dolores musculares;
 - tos
 - enrojecimiento, calor o dolor de la piel o llagas en el cuerpo;
 - diarrea o dolor de estómago;
 - ardor al orinar o necesidad de orinar con mayor frecuencia de la normal;
 - falta de aliento;
 - cansancio extremo;
 - sangre en las flemas;
 - pérdida de peso.
- Recibe actualmente tratamiento por una infección.
- Padece muchas infecciones o las infecciones son recurrentes.
- Tiene diabetes.
- Tiene TB o ha estado en contacto estrecho con una persona que la tiene.
- Nació o vivió en, o viajó a, países donde el riesgo de contraer TB es mayor. Pregunte a su médico si tiene dudas.
- Vive o ha vivido en determinadas partes del país (como los valles de los ríos Ohio y Mississippi) donde hay un mayor riesgo de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden aparecer o agravarse con el uso

de HUMIRA® (adalimumab). Consulte con su médico si no sabe si ha vivido en un área en la que estas infecciones son comunes.

- Tiene o ha tenido hepatitis B.
- Utiliza el medicamento ORENCIA® (abatacept), KINERET® (anakinra), RITUXAN® (rituximab), IMURAN® (azatioprina) o PURINETHOL® (6-mercaptopurina, 6-MP).
- Tiene programada una cirugía importante.

Después de comenzar a usar HUMIRA, llame a su médico de inmediato si contrae una infección o presenta cualquier signo de infección.

El tratamiento con HUMIRA puede aumentar su propensión a contraer infecciones o a que las infecciones existentes se agraven.

Cáncer

- Los niños y adultos que usan bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA, pueden correr un mayor riesgo de cáncer.
- Ha habido casos de ciertos tipos poco comunes de cáncer en niños, adolescentes y adultos jóvenes que usan bloqueadores del TNF.
- Las personas con AR, especialmente AR más grave, pueden correr un mayor riesgo de presentar un tipo de cáncer llamado linfoma.
- Si utiliza bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA® (adalimumab), es posible que aumente su riesgo de presentar dos tipos de cáncer de piel (basocelular y espinocelular). Estos tipos de cáncer no suelen ser potencialmente mortales si se tratan. Informe a su médico si tiene un bulto o una llaga abierta que no cicatriza.
- Algunas personas tratadas con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA, presentaron un tipo raro de cáncer llamado linfoma hepatoesplénico de linfocitos T. Este tipo de cáncer a menudo causa la muerte. La mayoría de estas personas eran adolescentes varones u hombres jóvenes. Además, la mayoría de los pacientes estaban siendo tratados por la enfermedad de Crohn o por colitis ulcerosa con otro medicamento llamado IMURAN® (azatioprina) o PURINETHOL® (6-mercaptopurina, 6-MP).

¿Qué es HUMIRA?

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

- Para reducir los signos y los síntomas de:
 - **Artritis reumatoide (AR) de moderada a intensa en adultos.** HUMIRA puede usarse solo o en combinación con metotrexato o con otros medicamentos determinados.
 - **Artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular de moderada a intensa en niños de 2 años o más.** HUMIRA puede usarse solo o en combinación con metotrexato o con otros medicamentos determinados.
 - **Artritis psoriásica (AP) en adultos.** HUMIRA puede usarse solo o con otros medicamentos determinados.
 - **Espondilitis anquilosante (EA) en adultos.**
 - **Enfermedad de Crohn (EC) de moderada a**

intensa en adultos cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces.

- **Enfermedad de Crohn (EC) de moderada a intensa en niños** de 6 años de edad o mayores cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces.
- **Hidradenitis supurativa (HS) de moderada a intensa en adultos.**
- HUMIRA se utiliza en adultos para ayudar a lograr el control (inducir la remisión) de la **colitis ulcerosa (CU) de moderada a intensa** y mantenerla bajo control (en remisión) cuando otros medicamentos no han sido lo suficientemente eficaces. No se sabe si HUMIRA® (adalimumab) es eficaz en las personas que dejaron de responder a los bloqueadores del TNF o que no pudieron tolerarlos.
- **Para tratar la psoriasis en placas (PP) crónica (de larga duración) de moderada a intensa en adultos** que tienen la enfermedad en muchas zonas del cuerpo y que podrían beneficiarse al recibir inyecciones o pastillas (tratamiento sistémico) o fototerapia (tratamiento que utiliza luz ultravioleta sola o combinada con pastillas).
- **Para tratar la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis (UV) no infecciosas en adultos.**

¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar a recibir HUMIRA?

HUMIRA puede no ser adecuado para usted. Antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA, informe a su médico sobre todas sus afecciones, incluido si:

- Tiene una infección. Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HUMIRA?**”.
- Tiene o ha tenido cáncer.
- Siente un entumecimiento u hormigueo, o padece una enfermedad que afecta el sistema nervioso, como la esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré.
- Tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca.
- Ha recibido recientemente una vacuna o tiene programado recibirla. Mientras reciba tratamiento con HUMIRA® (adalimumab) podrá recibir vacunas, a excepción de las vacunas atenuadas. Se recomienda que los niños actualicen todas sus vacunas antes de comenzar a usar HUMIRA.
- Es alérgico al caucho o al látex. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco. Si es alérgico al caucho o al látex, informe a su médico.
 - El protector gris que cubre la aguja de la Pluma HUMIRA 40 mg/0.8 ml, la jeringa precargada de HUMIRA 40 mg/0.8 ml, la jeringa precargada de HUMIRA 20 mg/0.4 ml y la jeringa precargada de HUMIRA 10 mg/0.2 ml contiene látex de caucho natural.
 - El protector negro que cubre la jeringa precargada de HUMIRA 80 mg/0.8 ml, la Pluma HUMIRA 40 mg/0.4 ml, la jeringa precargada de HUMIRA 40 mg/0.4 ml y el tapón del vial de HUMIRA para uso hospitalario no están hechos de caucho natural ni látex.

- Es alérgico a HUMIRA o a cualquiera de sus componentes. Consulte la lista que se encuentra al final de esta Guía del medicamento para ver una lista de los componentes de HUMIRA.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si HUMIRA puede dañar al bebé en gestación. HUMIRA debe utilizarse durante el embarazo únicamente cuando sea necesario.
- Tiene un bebé y usó HUMIRA durante su embarazo. Dígaselo al médico de su bebé antes de que este reciba alguna vacuna.
- Está amamantando o planea hacerlo. Usted y su médico deberán decidir entre usar HUMIRA® (adalimumab) o amamantar. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Informe al médico de todos los medicamentos que use, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Informe al médico especialmente si usa:

- ORENCIA® (abatacept), KINERET® (anakinra), REMICADE® (infliximab), ENBREL® (etanercept), CIMZIA® (certolizumab pegol) o SIMPONI® (golimumab), porque no debe usar HUMIRA mientras esté usando alguno de estos medicamentos.
- RITUXAN® (rituximab). Es posible que su médico no quiera administrarle HUMIRA si usted ha recibido RITUXAN® (rituximab) recientemente.
- IMURAN® (azatioprina) o PURINETHOL® (6-mercaptopurina, 6-MP).

Lleve consigo una lista de todos los medicamentos que usa y muéstresela al médico y al farmacéutico cada vez que obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo usar HUMIRA?

- HUMIRA® (adalimumab) se administra con una inyección subcutánea. El médico le dirá con qué frecuencia deberá recibir una inyección de HUMIRA. Esto dependerá de la enfermedad que requiere tratamiento. **No se inyecte HUMIRA con mayor frecuencia de la indicada.**
- Consulte las **Instrucciones de uso** en el interior del envase para obtener información completa sobre la manera adecuada de preparar e inyectar HUMIRA® (adalimumab).
- Asegúrese de que le hayan demostrado cómo inyectar HUMIRA antes de hacerlo usted por su cuenta. Si tiene dudas sobre cómo administrarse la inyección, puede llamar al médico o al 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472). Algún conocido también puede ayudarle a aplicarse la inyección después de que le hayan enseñado a preparar e inyectar HUMIRA.
- **No intente autoinyectarse HUMIRA hasta que haya aprendido la manera correcta de ponerse las inyecciones.** Si el médico decide que usted o un cuidador es capaz de administrar las inyecciones de HUMIRA en su casa, deberán enseñarle a preparar e inyectar HUMIRA correctamente.
- No omita ninguna dosis de HUMIRA a menos que el médico se lo indique. Si se olvida una dosis de HUMIRA, inyéctese una dosis en cuanto

lo recuerde. Luego, póngase la dosis siguiente según su horario habitual. Así volverá al horario programado. En caso de que tenga dudas sobre cuándo inyectarse HUMIRA, consulte con su médico o farmacéutico.

- Si recibe una dosis de HUMIRA mayor de la que se le recetó, llame al médico.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HUMIRA?

HUMIRA puede provocar efectos secundarios graves, tales como:

Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HUMIRA?”.

• **Infecciones graves.**

Su médico le hará una exploración y una prueba para determinar si tiene TB. Si el médico piensa que usted corre el riesgo de padecer TB, podría darle medicamentos contra la TB antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA® (adalimumab) y durante el mismo. Incluso si la prueba de TB es negativa, el médico deberá vigilarlo atentamente para detectar infecciones por TB durante el tratamiento con HUMIRA. Algunas personas cuyo resultado en la prueba cutánea de TB fue negativo antes de recibir HUMIRA contrajeron TB activa. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas durante o después del tratamiento con HUMIRA:

- tos que no desaparece
- pérdida de peso
- fiebre baja
- pérdida de grasa y masa muscular (consunción)

• **Infección por hepatitis B en personas que portan el virus en la sangre.**

Si usted es portador del virus de la hepatitis B (un virus que afecta al hígado), el virus puede volverse activo durante el tratamiento con HUMIRA® (adalimumab). El médico deberá hacerle análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA, durante el mismo y por varios meses después de haber suspendido el tratamiento con HUMIRA. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B:

- dolores musculares
- heces de color arcilloso
- cansancio extremo
- fiebre
- orina oscura
- escalofríos
- ojos o piel amarillentos
- malestar estomacal
- falta de apetito
- erupción cutánea
- vómitos

• **Reacciones alérgicas.** Las personas que usan HUMIRA pueden tener reacciones alérgicas. Consulte con su médico o busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de reacción alérgica grave:

- urticaria
- hinchazón de la cara, los ojos, los labios o la boca
- dificultad para respirar

• **Problemas del sistema nervioso.** Entre los signos y los síntomas de un problema del sistema nervioso se encuentran: entumecimiento u hormigueo, problemas en la vista, debilidad en los brazos o las piernas y mareos.

• **Problemas sanguíneos.** Es posible que su cuerpo no produzca suficientes células sanguíneas que ayuden a combatir infecciones o a detener hemorragias. Los síntomas incluyen fiebre persistente, hematomas o sangrado que se producen con facilidad, o palidez excesiva.

• **Aparición de insuficiencia cardíaca o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca preexistente. Consulte inmediatamente con su médico** si presenta nuevos síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca mientras recibe HUMIRA® (adalimumab), entre ellos:

- falta de aliento
- hinchazón de los tobillos o los pies
- aumento de peso repentino

• **Reacciones inmunitarias, entre ellas, un síndrome similar al lupus.** Los síntomas incluyen molestias en el pecho o dolor persistentes, falta de aliento, dolor en las articulaciones o erupciones en las mejillas o en los brazos que empeoran con la exposición al sol. Los síntomas podrían mejorar al suspender el tratamiento con HUMIRA® (adalimumab).

• **Problemas hepáticos.** Las personas que usan medicamentos bloqueadores del TNF pueden presentar problemas hepáticos. Estos problemas pueden provocar insuficiencia hepática y la muerte. Consulte de inmediato con su médico si presenta cualquiera de estos síntomas:

- cansancio extremo
- ojos o piel amarillentos
- falta de apetito o vómitos
- dolor en el lado derecho del estómago (abdomen)

• **Psoriasis.** Algunas personas que utilizaron HUMIRA presentaron psoriasis o empeoramiento de la psoriasis que ya padecían. Informe a su médico si le salen lesiones rojas escamosas o protuberancias llenas de pus. Posiblemente el médico decida suspender el tratamiento con HUMIRA.

Llame al médico o busque atención médica de inmediato si tiene cualquiera de los síntomas descritos anteriormente. Quizás se le suspenda el tratamiento con HUMIRA.

Los efectos secundarios comunes de HUMIRA incluyen:

• Reacciones en el lugar de inyección: enrojecimiento, erupción, hinchazón, picazón o hematomas. En general, estos síntomas desaparecen a los pocos días. Si el dolor, el enrojecimiento o la hinchazón en el lugar de inyección no desaparecen al cabo de unos días o empeoran, consulte inmediatamente con el médico.

- Infecciones de las vías respiratorias superiores (incluida sinusitis)
- Dolores de cabeza
- Erupción

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de HUMIRA® (adalimumab). Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Solicite más información a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos secundarios. Podrá notificar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar HUMIRA?

- Guarde HUMIRA en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C). Guarde HUMIRA en el envase original hasta que lo vaya a usar, para protegerlo de la luz.
- **No congele HUMIRA.** No utilice HUMIRA si ha sido congelado, ni siquiera después de que se haya descongelado.
- Si está refrigerado, HUMIRA puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento impresa en el envase, la bandeja de dosis, la jeringa precargada o la Pluma HUMIRA. No use HUMIRA después de la fecha de vencimiento.
- De ser necesario, por ejemplo cuando esté de viaje, también puede guardar HUMIRA a temperatura ambiente hasta un máximo de 77 °F (25 °C) durante hasta 14 días. Guarde HUMIRA en el envase original hasta el momento de usarlo, para protegerlo de la luz.
- Deseche HUMIRA® (adalimumab) si se ha mantenido a temperatura ambiente y no se ha usado en un lapso de 14 días.
- Anote la fecha en la que saque HUMIRA del refrigerador por primera vez en los espacios que aparecen en el envase y la bandeja de dosis.
- No guarde HUMIRA en condiciones de calor o frío excesivos.
- No utilice una Pluma o una jeringa precargada si el líquido está turbio o ha cambiado de color, o si tiene escamas o partículas.
- No deje caer ni aplaste HUMIRA. La jeringa precargada está hecha de vidrio.

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de HUMIRA

En ocasiones, los medicamentos se recetan con otros propósitos distintos de los que aparecen en la Guía del medicamento. No utilice HUMIRA para tratar una enfermedad para la cual no fue recetado. No administre HUMIRA a otras personas, ni siquiera si tienen la misma enfermedad que usted, ya que podría perjudicarlas.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre HUMIRA. Si desea obtener más información, hable con su médico. También puede pedirle al médico o farmacéutico información sobre

HUMIRA® (adalimumab) escrita para profesionales sanitarios. Para obtener más información, visite www.HUMIRA.com o inscribáse en el programa de apoyo al paciente llamando al 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472).

¿Cuáles son los componentes de HUMIRA?

Principio activo: adalimumab

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

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, fosfato dibásico de sodio dihidratado, manitol, fosfato monobásico de sodio dihidratado, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio y agua para inyección. Se añade una cantidad necesaria de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Jeringa precargada de HUMIRA 80 mg/0.8 ml, Pluma HUMIRA 40 mg/0.4 ml y jeringa precargada de HUMIRA® (adalimumab) 40 mg/0.4 ml:

Excipientes: manitol, polisorbato 80 y agua para inyección.

Fabricado por:
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.

Número de licencia en EE. UU. 1889

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 10/2016

Ref.: 03-B381

64C-1884212 **ENGLISH MASTER**

64C-1891205 **SPANISH MASTER**

abbvie