

HUMIRA® (adalimumab)

Únicamente

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para usar HUMIRA en forma segura y eficaz. Consulte la información completa sobre la prescripción para HUMIRA.

Inyección HUMIRA (adalimumab), solución para uso subcutáneo

Aprobación inicial de EE.UU.: 2002

ADVERTENCIAS:

Consulte la información completa sobre la prescripción para ver el recuadro de advertencias completo.

INFECCIONES GRAVES (5.1, 6.1)

- Mayor riesgo de padecer infecciones graves que conduzcan a la muerte o a la hospitalización, incluidas tuberculosis (TB), septicemia bacteriana, infecciones fúngicas invasivas (como la histoplasmosis) e infecciones provocadas por otros patógenos oportunistas.
- Se debería suspender la administración de HUMIRA si el paciente desarrolla una infección grave o septicemia durante el tratamiento.
- Realice la 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.

TUMORES MALIGNOS (5.2)

- Se ha informado la presencia de linfoma y otros tipos de tumores malignos, algunos mortales, en niños y pacientes adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, entre los cuales se encuentra HUMIRA.
- Posterior a la comercialización se han informado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T en adolescentes y jóvenes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA.

— PRINCIPALES CAMBIOS EFECTUADOS RECIENTEMENTE —

Recuadro de Advertencias	9/2011
Dosificación y Administración, Enfermedad de Crohn (2.3)	3/2011
Dosificación y Administración, Monitoreo para Evaluar la Seguridad (2.5)	3/2011
Advertencias y Precauciones, Infecciones Graves (5.1)	9/2011
Advertencias y Precauciones, Tumores Malignos (5.2)	3/2011
Advertencias y Precauciones, Reacciones Neurológicas (5.5)	12/2011
Advertencias y Precauciones, Uso con Abatacept (5.11)	3/2011

— INDICACIONES Y USO —

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

Artritis Reumatoide (RA) (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 RA activa de moderada a severa.

Artritis Idiopática Juvenil (JIA) (1.2)

- Indicado para reducir los signos y los síntomas de la JIA poliarticular activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad o mayores.

Artritis Psoriásica (PsA) (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 PsA de moderada a severa.

Espondilitis Anquilosante (AS) (1.4)

- Indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes con AS activa.

Enfermedad de Crohn (CD) (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 severa que hayan 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 si son intolerantes a dicho fármaco.

Psoriasis en Placas (PsP) (1.6)

- Tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o la fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas.

HUMIRA se administra mediante inyección por vía subcutánea.

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante (2.1)

- 40 mg cada dos semanas. Algunos pacientes con RA que no reciban methotrexate pueden beneficiarse si se aumenta la frecuencia de la dosis a 40 mg por semana.

Artritis Idiopática Juvenil (2.2)

- 15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras): 20 mg cada dos semanas
- ≥ 30 kg (66 lb): 40 mg cada dos semanas

Enfermedad de Crohn (2.3)

- La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29), se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Psoriasis en Placa (2.4)

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

— FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES —

- 40 mg/0.8 mL en una pluma monodosis precargada (Pluma HUMIRA) (3)
- 40 mg/0.8 mL en una jeringa de vidrio monodosis precargada (3)
- 20 mg/0.4 mL en una jeringa de vidrio monodosis precargada (3)

— CONTRAINDICACIONES —

- Ninguna (4)

— ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES —

- Infecciones graves: no comience la administración de HUMIRA si tiene una infección activa. Si se presenta una infección, contórela atentamente e interrumpa la administración de HUMIRA si la infección se agrava. (5.1)
- Infecciones fúngicas invasivas: para pacientes que desarrollen una enfermedad sistémica a causa de la administración de HUMIRA, considere administrar una terapia antifúngica para aquellos que residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas (5.1)
- Tumores malignos: la incidencia de tumores malignos fue mayor en pacientes tratados con HUMIRA que en los controles. (5.2)
- Pueden presentarse anafilaxia o reacciones alérgicas graves. (5.3)
- Reactivación del virus de la hepatitis B: controle a los portadores del HBV durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado. Si se produce la reactivación, interrumpa la administración de HUMIRA y comience la terapia antiviral. (5.4)
- Puede producirse un nuevo comienzo de enfermedad desmielinizante o su exacerbación. (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)
- Puede producirse el comienzo o la exacerbación de insuficiencia cardíaca. (5.8)
- Síndrome similar al lupus: si se desarrolla el síndrome, interrumpa la administración de HUMIRA. (5.9)

— REACCIONES ADVERSAS —

Las reacciones adversas más comunes (incidencia > 10%): infecciones (por ejemplo, de las vías respiratorias superiores, sinusitis), reacciones en el lugar de inyección, dolor de cabeza y erupción (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Abbott Laboratories al 1-800-633-9110 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio Web 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 vivas: no deben administrarse junto con HUMIRA (5.10, 7.3)

— USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS —

- Embarazo: Se sugiere a los médicos que inscriban a las pacientes embarazadas en el registro de embarazos de HUMIRA llamando al 1-877-311-8972. (8.1)

Consulte la sección 17 de INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y Guía del Medicamento

Revisado: 12/2011

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIAS: INFECCIONES GRAVES Y TUMORES MALIGNOS

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Artritis Reumatoide
- 1.2 Artritis Idiopática Juvenil
- 1.3 Artritis Psoriásica

- 1.4 Espondilitis Anquilosante
- 1.5 Enfermedad de Crohn
- 1.6 Psoriasis en Placas
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**
 - 2.1 Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante
 - 2.2 Artritis Idiopática Juvenil
 - 2.3 Enfermedad de Crohn
 - 2.4 Psoriasis en Placas
 - 2.5 Monitoreo para Evaluar la Seguridad
 - 2.6 Consideraciones Generales para la Administración
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Infecciones Graves
 - 5.2 Tumores Malignos
 - 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 Obtenida en Estudios Clínicos
 - 6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 7.1 Methotrexate
 - 7.2 Productos Biológicos
 - 7.3 Vacunas Vivas
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.3 Madres que amamantan
 - 8.4 Uso Pediátrico
 - 8.5 Uso Geriátrico
- 10 SOBREDOSIS**
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de Acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, 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
 - 14.6 Psoriasis en Placas
- 15 REFERENCIAS**
- 16 PRESENTACIÓN / CONSERVACIÓN Y MANEJO**
- 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE**
 - 17.1 Orientación al Paciente
 - 17.2 Instrucciones sobre la Técnica de Inyección

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

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIAS: INFECCIONES GRAVES Y TUMORES MALIGNOS

INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con HUMIRA tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que podrían llevar a la hospitalización o a la muerte [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*]. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones se encontraban tomando inmunosupresores concomitantes, como methotrexate o corticosteroides.

Se debe suspender la administración de HUMIRA si el paciente desarrolla una septicemia o infección grave.

(continuación)

Recuadro de ADVERTENCIAS *continuación*

Entre las infecciones informadas se incluyen:

- Tuberculosis activa (TB), incluso reactivación de tuberculosis latente. Los pacientes con tuberculosis presentaron frecuentemente enfermedades diseminadas o extrapulmonares. Se debe realizar a los pacientes la prueba para detectar tuberculosis latente antes de utilizar HUMIRA y durante la terapia. El tratamiento para la tuberculosis latente debe iniciarse antes de utilizar HUMIRA.
- Infecciones fúngicas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas podrían presentar enfermedades diseminadas en lugar de localizadas. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar la terapia empírica antifúngica en pacientes con riesgo de contraer infecciones fúngicas invasivas que desarrollen una enfermedad sistémica grave.
- Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo ocasionadas por patógenos oportunistas, incluyendo Legionella y Listeria.

Los riesgos y los beneficios del tratamiento con HUMIRA deben considerarse con cuidado antes de iniciar la terapia en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes.

Se deben controlar atentamente los pacientes para detectar el desarrollo de los signos y los síntomas de infección durante y después del tratamiento con HUMIRA, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar una infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. [Consulte las secciones *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.1)*]

TUMORES MALIGNOS

Se ha informado la presencia de linfoma y otros tipos de tumores malignos, algunos mortales, en niños y pacientes adolescentes tratados con bloqueadores del TNF, entre los cuales se encuentra HUMIRA [Ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]. Posterior a la comercialización se han informado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF incluido HUMIRA. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido fatales. La mayoría de los casos informados sobre el bloqueador del TNF tuvo lugar en pacientes que estaban siendo tratados por la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en hombres adolescentes y jóvenes adultos. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azathioprine o 6-mercaptopurine concomitantemente con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Aún 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.

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 severa. HUMIRA puede utilizarse solo, o en combinación con methotrexate o con otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD).

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 severa, en pacientes pediátricos de 4 años de edad o mayores. HUMIRA puede utilizarse solo o en combinación con methotrexate.

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 con artritis psoriásica activa. HUMIRA puede utilizarse solo o en combinación con otros DMARD no biológicos.

1.4 Espondilitis Anquilosante

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

1.5 Enfermedad de Crohn

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 severa que hayan 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 Psoriasis en Placas

HUMIRA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a severa que sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas. HUMIRA debería administrarse únicamente a pacientes que serán controlados atentamente y que tendrán visitas de seguimiento periódicas con un médico [consulte el Recuadro de Advertencias y Advertencias y Precauciones (5)].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

HUMIRA se administra mediante inyección por vía subcutánea.

2.1 Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes adultos con artritis reumatoide (RA), artritis psoriásica (PsA) o espondilitis anquilosante (AS) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar con el uso de methotrexate (MTX), glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), analgésicos y / u otros DMARD no biológicos durante el tratamiento con HUMIRA. En el tratamiento de RA, 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 pediátricos de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, según se muestra más adelante. Se puede continuar con el uso de MTX, glucocorticoides, NSAID y / o analgésicos durante el tratamiento con HUMIRA.

Pacientes Pediátricos (de 4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (Jeringa Precargada de 20 mg)
≥ 30 kg (66 lb)	40 mg cada dos semanas (Pluma o Jeringa Precargada HUMIRA de 40 mg)

Los datos disponibles sobre el tratamiento con HUMIRA en pacientes pediátricos con peso inferior a 15 kg son limitados.

2.3 Enfermedad de Crohn

El régimen de dosis de HUMIRA recomendado para pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de una dosis inicial de 160 mg el Día 1 (administrada en forma de cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29), se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar con el uso de aminosalicilatos y / o corticosteroides durante el tratamiento con HUMIRA. Si fuera necesario, se puede continuar con el uso de azathioprine, 6-mercaptopurine (6-MP) [vea Advertencias y Precauciones (5.2)] o MTX durante el tratamiento con HUMIRA. No se ha evaluado en estudios clínicos controlados el uso de HUMIRA durante más de un año en pacientes con la enfermedad de Crohn.

2.4 Psoriasis en Placas

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes adultos con psoriasis en placas es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial. No se ha evaluado en estudios clínicos controlados el uso de HUMIRA durante más de un año en pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a severa.

2.5 Monitoreo para Evaluar la Seguridad

Antes de iniciar la administración de HUMIRA y periódicamente durante la terapia, los pacientes deben ser evaluados para detectar si presentan condiciones de tuberculosis activa o una posible infección latente [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

2.6 Consideraciones Generales para la Administración

HUMIRA está pensado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección por vía subcutánea, un paciente puede inyectarse HUMIRA él mismo si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Antes de la administración subcutánea, se debe revisar visualmente con atención la solución en la Pluma HUMIRA o en la jeringa precargada para controlar la presencia de materia particulada o cambio de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambio de color. HUMIRA no contiene conservantes. Por lo tanto, se deben desechar todos los restos no utilizados del fármaco que hayan quedado en la jeringa. NOTA: El protector de la aguja de la jeringa contiene caucho seco (látex) y no debería ser manipulado por personas sensibles a esta sustancia.

Se les debe indicar a los pacientes que utilizan la Pluma HUMIRA o la jeringa precargada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa (0.8 mL) que suministra 40 mg de HUMIRA, según las instrucciones que se mencionan en las Instrucciones de Uso para el Paciente [vea Instrucciones de Uso para el Paciente].

Debería informarse a los pacientes (15 kg a < 30 kg) que utilizan las jeringas precargadas pediátricas, o a las personas a cargo de su cuidado, que se inyecten la cantidad completa de la jeringa (0.4 mL) que suministra 20 mg de HUMIRA, según las instrucciones que se mencionan en las Instrucciones de Uso para el Paciente.

Se deberían alternar los lugares de inyección y nunca se debería inyectar en áreas donde la piel esté hipersensible, magullada, enrojecida o endurecida.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

• Pluma

Una pluma monodosis (Pluma HUMIRA), que contiene una jeringa de vidrio precargada de 1 mL, que cuenta con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 y que suministra 40 mg (0.8 mL) de HUMIRA.

• Jeringa Precargada

Una jeringa de vidrio precargada de 1 mL de dosis única con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 que suministra 40 mg (0.8 mL) de HUMIRA.

Una jeringa de vidrio precargada de 1 mL de dosis única con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 que suministra 20 mg (0.4 mL) de HUMIRA.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

(vea también Recuadro de ADVERTENCIAS)

5.1 Infecciones Graves

Los pacientes tratados con HUMIRA tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que afectan a varios sistemas de órganos y sitios, que podrían llevar a la hospitalización o a la muerte. Se han reportado infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, incluyendo aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. Con frecuencia los pacientes han presentado la enfermedad diseminada, no localizada.

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

No debería iniciarse el tratamiento con HUMIRA en pacientes con infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen afecciones comórbidas y / o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o methotrexate), pueden tener mayor riesgo de contraer infecciones. Deberían considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la terapia en pacientes:

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

Tuberculosis

Se han observado casos de reactivación de la tuberculosis o de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que recibieron HUMIRA, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Durante la terapia y en forma periódica, los pacientes deberían ser evaluados para detectar factores de riesgo para la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia, con agentes bloqueadores del TNF, ha reducido el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Un endurecimiento de 5 mm o mayor debe considerarse como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina cuando se evalúa la necesidad de un tratamiento para la tuberculosis latente antes de iniciar la administración de HUMIRA, aunque el paciente haya recibido previamente la vacuna con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

También debería considerarse una terapia antituberculosa 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 cuyo resultado en la prueba para detectar una infección por tuberculosis latente haya sido negativo pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. 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 en un paciente en particular.

Se debería considerar seriamente la posibilidad de una tuberculosis en pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con HUMIRA, especialmente en pacientes que han viajado anteriormente o recientemente a países con una alta preponderancia de tuberculosis, o que estuvieron en contacto estrecho con una persona que tenía tuberculosis activa.

Monitoreo

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

Se debería suspender la administración de HUMIRA si un paciente desarrolla una septicemia o infección grave. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con HUMIRA debería ser controlado atentamente, debería realizarse de inmediato un estudio diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido y debería iniciarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Infecciones Fúngicas Invasivas

Para los pacientes que viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, debería sospecharse infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Debería considerarse una terapia antifúngica empírica mientras se realiza un estudio diagnóstico completo. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea posible, la decisión de administrar una terapia antifúngica empírica en estos pacientes debería llevarse a cabo previa consulta con un médico que se especialice en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, y deberían tenerse en cuenta tanto el riesgo de infecciones fúngicas severas como los riesgos de la terapia antifúngica.

5.2 Tumores Malignos

Los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueador del TNF, incluido HUMIRA, deberían considerarse antes de iniciar la terapia en pacientes con un tumor maligno conocido que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado correctamente o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en pacientes que desarrollan un tumor maligno.

Tumores Malignos en Adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos HUMIRA, se observaron más casos de tumores malignos en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos tratados con control. Durante las etapas controladas de los 32 ensayos clínicos globales con HUMIRA en pacientes adultos con artritis reumatoide (RA), artritis psoriásica (PsA), espondilitis anquilosante (AS), enfermedad de Crohn (CD) y psoriasis en placas (Ps), se observaron tumores malignos, además de linfoma y cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), con un índice (95% de intervalo de confianza) de 0.6 (0.38, 0.93) cada 100 pacientes-año entre 6,694 pacientes tratados con HUMIRA versus un índice de 0.5 (0.28, 1.05) cada 100 pacientes-año entre 3,749 pacientes tratados con control (duración mediana del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con HUMIRA y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 45 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de HUMIRA en pacientes adultos con RA, PsA, AS, CD y Ps, los tumores malignos observados con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron de mama, colon, próstata, pulmón y melanoma. Estos tumores malignos 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 SEER (ajustada para edad, género y raza).¹

En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer tumores malignos (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con cyclophosphamide), una porción mayor de los tumores malignos se desarrolló en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con los pacientes tratados con control.

Cáncer de Piel No Melanoma

Durante las partes controladas en 32 ensayos clínicos globales con HUMIRA en pacientes adultos con RA, PsA, AS, CD, y Ps, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue del 0.7 (0.50, 1.11) cada 100 pacientes-año entre pacientes tratados con HUMIRA, y de 0.2 (0.06, 0.56) cada 100 pacientes-año entre pacientes tratados con control. Todos los pacientes, y en particular, los pacientes con un historial médico de terapias con inmunosupresores anteriores y prolongadas o pacientes con psoriasis que posean un historial de tratamiento con PUVA, se deben examinar para determinar la presencia del 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 control. En las partes controladas de 32 ensayos clínicos globales con HUMIRA en pacientes adultos con RA, PsA, AS, CD, y Ps, se desarrollaron tres linfomas entre 6,694 pacientes tratados con HUMIRA en contraposición con un paciente entre 3,749 pacientes tratados con control. En 45 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con HUMIRA en pacientes adultos con RA, PsA, AS, CD y Ps

con una duración mediana de aproximadamente 0.6 años, entre 22,026 pacientes y más de 32,000 pacientes-año tratados con HUMIRA, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 pacientes-año. Esto implica aproximadamente 3 veces más que 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 Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con HUMIRA no pueden compararse directamente con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y no pueden predecir los índices observados en una población de pacientes más numerosa. Los pacientes con RA y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad sumamente activa y / o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces mayores) que la población general para el desarrollo de linfoma, incluso en la ausencia de los bloqueadores del TNF.

Posterior a la comercialización se han informado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de bloqueadores del TNF en RA y otras indicaciones. Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con RA pueden tener mayor riesgo de desarrollar leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población en general.

Tumores Malignos en Pacientes Adultos Jóvenes y Pediátricos

Posterior a la comercialización se han informado casos de tumores malignos entre niños, adolescentes y jóvenes adultos que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), entre los cuales se cuenta HUMIRA. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos fueron una serie de tumores malignos diferentes e incluyeron algunos tumores malignos poco frecuentes generalmente asociados a la inmunosupresión y tumores malignos que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Los tumores malignos se presentaron después de una duración mediana de 30 meses de terapia (con una variación entre 1 y 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la comercialización, y estos provienen de una serie de fuentes, entre ellas registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Posterior a la comercialización se han informado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF incluido HUMIRA. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido fatales. La mayoría de los casos informados sobre el bloqueador del TNF tuvo lugar en pacientes que estaban siendo tratados por la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en hombres adolescentes y jóvenes adultos. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con inmunosupresores tales como azathioprine o 6-mercaptopurine concomitantemente con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Aún se desconoce si la presencia del HSTCL relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores.

5.3 Reacciones de Hipersensibilidad

Según la experiencia posterior a la comercialización, en muy pocos casos se ha informado sobre 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 observaron, en aproximadamente el 1% de los pacientes, reacciones alérgicas en general (por ejemplo, erupción alérgica, reacción anafilactoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no específica 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 (HBV) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del HBV que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias fatales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibieron concomitantemente otros medicamentos que inhiben el sistema inmunitario, lo cual también contribuye a la reactivación del HBV. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, se debe evaluar a los pacientes en riesgo de desarrollar una infección por el HBV para detectar evidencias previas de infección por HBV. Quienes prescriban los medicamentos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del HBV. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del HBV y que reciben terapia antiviral junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del HBV. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes portadores del HBV que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF, para detectar signos clínicos y de laboratorio de la infección activa por HBV durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminar el tratamiento. En pacientes que presentan reactivación del HBV, se debe suspender la administración de HUMIRA y se debe iniciar una terapia antiviral eficaz con tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce si es seguro reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del HBV se haya controlado. Por lo tanto, quienes prescriban

los medicamentos deben tener precaución al considerar la reanudación de la terapia con HUMIRA en esta situación y deben controlar 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 un nuevo comienzo o exacerbación de los síntomas clínicos y / o con evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple (MS), y de enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Quienes prescriban los medicamentos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de comienzo reciente.

5.6 Reacciones Hematológicas

En pocas ocasiones se informó sobre la presencia de pancitopenia, como la anemia aplásica, con el uso de bloqueadores del TNF. Pocas veces se informaron reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia y leucopenia), con la administración de HUMIRA. No queda claro la relación causal entre HUMIRA y los síntomas descritos en estos informes. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (como por ejemplo, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben tratamiento con HUMIRA. Se debe considerar 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 otro bloqueador del TNF en pacientes con RA, se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones graves y un aumento del riesgo de neutropenia; además, no se obtuvieron beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de HUMIRA y anakinra [vea *Interacciones Farmacológicas (7.2)*].

5.8 Insuficiencia Cardíaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) y un nuevo comienzo de CHF por el uso de bloqueadores del TNF. También se han observado casos de agudización de la CHF con HUMIRA. No se ha estudiado formalmente el uso de HUMIRA en pacientes con CHF. Sin embargo, se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la CHF en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF. Los médicos deben ser cautelosos cuando utilicen HUMIRA en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y deben controlarlos atentamente.

5.9 Autoinmunidad

El tratamiento con HUMIRA puede originar la formación de autoanticuerpos y, en pocas 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 artritis reumatoide, 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 neumocócica polisacárida y la vacuna contra la gripe se administraron en forma concomitante con HUMIRA. Se observaron proporciones similares de pacientes que desarrollaron 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 en forma concomitante en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA, a excepción de vacunas vivas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes que reciben HUMIRA.

Si es posible, se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil actualicen todas las vacunas de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar la terapia con HUMIRA. Se pueden administrar vacunas en forma concomitante en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA, a excepción de vacunas vivas.

5.11 Uso con Abatacept

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones graves comparada 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 beneficio clínico en el tratamiento de RA. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, entre ellos HUMIRA [vea *Interacciones Farmacológicas (7.2)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia Obtenida en Estudios Clínicos

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Infecciones Graves [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Tumores Malignos [vea *Advertencias y Precauciones (5.2)*]

Las reacciones adversas más comunes con HUMIRA fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con HUMIRA desarrolló reacciones en el lugar de inyección (como por ejemplo, eritema y / o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes a los que se les administró 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 de doble ciego controlado con placebo de los 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 fueron eritema clínico (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas y controladas, los porcentajes de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otro fármaco y no pueden predecir los porcentajes observados en una población de pacientes más numerosa en la práctica clínica.

Infecciones

En las partes controladas de los 32 ensayos globales con HUMIRA en pacientes adultos con RA, PsA, AS, CD y Ps, el índice de infecciones graves fue de 4.7 cada 100 pacientes-año entre 6,694 pacientes tratados con HUMIRA en contraposición con un índice de 2.7 cada 100 pacientes-año entre 3,749 pacientes tratados con control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Tuberculosis e Infecciones Oportunistas

En 45 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con RA, PsA, AS, CD y Ps que incluyeron 22,026 pacientes tratados con HUMIRA, el índice de tuberculosis activa informada fue de 0.22 cada 100 pacientes-año y el índice de conversión de PPD positivo fue de 0.07 cada 100 pacientes-año. En el subgrupo de 8,940 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con HUMIRA, el índice de tuberculosis activa informada fue de 0.07 cada 100 pacientes-año y el riesgo de conversión de PPD positivo fue de 0.06 cada 100 pacientes-año. Estos ensayos incluyeron informes de tuberculosis miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron dentro de los primeros ocho meses de iniciada la terapia y pueden reflejar el recrudescimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se han informado casos de infecciones oportunistas con un índice general de aproximadamente 0.07 cada 100 pacientes-año. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de tuberculosis han sido fatales [vea *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 presentaron títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) negativos en el nivel basal desarrollaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3046 tratados con HUMIRA desarrollaron signos clínicos indicativos de nuevo comienzo de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión de la terapia. Ningún paciente desarrolló síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con HUMIRA en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Elevación de las Enzimas Hepáticas

Se ha informado sobre reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de la Fase 3 de HUMIRA (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con RA, PsA, y AS con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN se produjeron en el 3.5% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1.5% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicación que causa elevaciones de las enzimas hepáticas (por ejemplo, NSAID, MTX), la relación entre HUMIRA y las elevaciones de las enzimas hepáticas no es clara. En ensayos controlados de la Fase 3 de HUMIRA (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguido por 40 mg cada dos semanas) en pacientes con la enfermedad de Crohn con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN se produjeron en el 0.9% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 0.9% de los pacientes tratados con control. En los ensayos de la Fase 3 de HUMIRA (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con psoriasis en placas con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN se produjeron en el 1.8% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1.8% de los pacientes tratados con control.

Immunogenicidad

Durante un período de 6 a 12 meses se realizaron análisis a los pacientes en los estudios RA-I, RA-II y RA-III en diferentes momentos para detectar anticuerpos contra el adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1062) de los pacientes adultos con artritis reumatoide que recibían HUMIRA desarrolló anticuerpos de título bajo contra el adalimumab por lo menos una vez durante el tratamiento; dichos anticuerpos se neutralizaban *in vitro*. Los pacientes tratados con metotrexate concomitante tuvieron una menor tasa de desarrollo de anticuerpos que los pacientes con monoterapia de HUMIRA (1% versus 12%). No se observó correlación aparente de desarrollo de anticuerpos con reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden desarrollar anticuerpos de manera más frecuente 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 artritis idiopática juvenil, se identificaron anticuerpos contra el adalimumab en el 16% de los pacientes tratados con HUMIRA. En pacientes que recibieron metotrexate concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibió monoterapia con HUMIRA.

En pacientes con espondilitis anquilosante, la tasa de desarrollo de anticuerpos contra el adalimumab en pacientes tratados con HUMIRA fue comparable a la de los pacientes con artritis reumatoide. En pacientes con artritis psoriásica, la tasa de desarrollo de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con HUMIRA fue comparable a la de los pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, en pacientes que recibían metotrexate concomitante, la tasa fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con artritis reumatoide. En pacientes con la enfermedad de Crohn, la tasa de desarrollo de anticuerpos fue del 3%. En pacientes con psoriasis en placas, la tasa de desarrollo de anticuerpos con monoterapia con HUMIRA fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos para el adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de adalimumab sérico fueron de < 2 ug/mL. Entre los pacientes cuyos niveles de adalimumab sérico fueron < 2 ug/mL (aproximadamente el 40% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con psoriasis en placas que estaban bajo una monoterapia con HUMIRA y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos para adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la suspensión del tratamiento.

La información refleja el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el adalimumab en un ensayo ELISA y dependen mayormente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, 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

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 estudios controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un período de hasta 36 meses. La población tenía una edad media de 54 años, 77% eran mujeres, 91% caucásicos y presentaban artritis reumatoide moderada a severa activa. La mayoría de los pacientes recibió 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

La Tabla 1 sintetiza las reacciones informadas 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 el segundo año de la extensión del estudio abierto fueron similares a aquellos observados en la porción de doble ciego de un año.

Tabla 1. Reacciones Adversas Informadas por ≥ 5% de los Pacientes Tratados con HUMIRA durante el Período Controlado con Placebo de los Estudios de Artritis Reumatoide

	HUMIRA 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas (N = 705)	Placebo (N = 690)
Reacción Adversa (Término Preferido)		
Respiratorias		
Infección respiratoria superior	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
Gastrointestinal		
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%
Aumento 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 del tracto urinario	8%	5%
Hipertensión	5%	3%

* Las anomalías en los análisis de laboratorio se informaron como reacciones adversas en ensayos europeos.

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

Otras Reacciones Adversas

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones Advertencias y Precauciones o Reacciones Adversas y que se produjeron a una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con HUMIRA en los estudios sobre RA fueron:

El cuerpo en su totalidad: Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor en el tórax

Sistema Cardiovascular: Arritmia, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitación, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia

Sistema Digestivo: Colecistitis, coledocistitis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos

Sistema Endocrino: Trastorno Paratiroideo

Sistema Hemático y Linfático: Agranulocitosis, policitemia

Trastornos Metabólicos y de Nutrición: Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico

Sistema músculo esquelético: Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de tendones

Neoplasia: Adenoma

Sistema Nervioso: Confusión, parestesia, hematoma subdural, temblores

Sistema Respiratorio: Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural

Sentidos Especiales: catarata

Trombosis: Trombosis en la pierna

Sistema urogenital: Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual

Estudios Clínicos sobre la Artritis Idiopática Juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con HUMIRA en el ensayo con pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA) fueron similares en el tipo y frecuencia a aquellas que se observaron en pacientes adultos [vea Advertencias y Precauciones (5), Reacciones Adversas (6)]. En los párrafos siguientes se describen resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.

HUMIRA se ha estudiado en 171 pacientes pediátricos, de 4 a 17 años de edad, con JIA poliarticular. Las reacciones adversas graves que se informaron en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia, apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes dentro de un período de aproximadamente 2 años desde el inicio del tratamiento con HUMIRA que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección del tracto urinario, faringitis y herpes zóster.

Un total del 45% de los niños presentó una infección mientras recibía HUMIRA con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones informadas en pacientes tratados con HUMIRA generalmente fueron similares a las observadas comúnmente en poblaciones de pacientes con JIA que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con HUMIRA fueron dolor y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un evento adverso que se informó con menos frecuencia en niños que recibieron HUMIRA fue granuloma anular que no produjo la suspensión del tratamiento con HUMIRA.

En las primeras 48 semanas de tratamiento, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los niños, e incluyeron principalmente reacciones localizadas de hipersensibilidad alérgica y erupción alérgica.

Se observaron aumentos leves a moderados aislados de las aminotransferasas hepáticas (ALT más comúnmente que AST) en niños con JIA tratados con HUMIRA solo. Las elevaciones en las pruebas de enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los niños tratados con la combinación de HUMIRA y MTX que en aquellos tratados con HUMIRA solo. En general, estos aumentos no produjeron la suspensión del tratamiento con HUMIRA.

En el ensayo de JIA, el 10% de los pacientes tratados con HUMIRA que tuvieron anticuerpos anti-dsADN negativos en nivel basal, desarrollaron títulos positivos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente desarrolló signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15% de los niños tratados con HUMIRA desarrollaron aumentos de leves a moderados en la creatina fosfoquinasa (CPK). Se observaron aumentos que superaron 5 veces el límite superior normal 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.

Estudios Clínicos sobre Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante

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

Estudios Clínicos sobre la Enfermedad de Crohn

HUMIRA ha sido estudiado en 1478 pacientes con la enfermedad de Crohn en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de etiqueta abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con RA.

Estudios Clínicos sobre la Psoriasis en Placa

HUMIRA ha sido estudiado en 1696 pacientes con psoriasis en placa en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abiertos. El perfil de seguridad para los pacientes con psoriasis en placas tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con RA, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en pacientes con psoriasis en placas, los pacientes tratados con HUMIRA tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los pacientes del grupo de control (3% versus 1%).

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Después de su aprobación se han recibido informes sobre reacciones adversas durante el uso de HUMIRA. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar con precisión la frecuencia de estas reacciones ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a HUMIRA.

Trastornos gastrointestinales: diverticulitis, grandes perforaciones intestinales, entre ellas, perforaciones asociadas con diverticulitis, y perforaciones apendiculares asociadas con apendicitis, pancreatitis

Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial, incluida la fibrosis 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)

Trastornos vasculares: vasculitis sistémica

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Methotrexate

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

7.2 Productos Biológicos

En los estudios clínicos de pacientes con RA, 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 RA [ver *Advertencias y Precauciones* (5.7 y 5.11)]. También se ha observado un aumento en la tasa de infecciones graves en pacientes con RA 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 AR, PsA, AS, la Enfermedad de Crohn y la psoriasis en placas.

7.3 Vacunas Vivas

No se deben administrar vacunas vivas en forma concomitante con HUMIRA [ver *Advertencias y Precauciones* (5.10)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría B. Se realizó un estudio de toxicidad sobre el desarrollo perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus con dosis de hasta 100 mg/kg (266 veces el área bajo la curva [AUC] en seres humanos cuando se administraban 40 mg por vía subcutánea de methotrexate semanalmente, o 373 veces el AUC en seres humanos cuando se administraban 40 mg por vía subcutánea sin methotrexate) y no reveló evidencia de daño a los fetos debido al adalimumab. No obstante, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Solo se debe utilizar HUMIRA durante el embarazo si es sumamente necesario, ya que los estudios de desarrollo y reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos.

Registro de Embarazos: Se ha creado un registro de embarazos con el fin de controlar los resultados en mujeres embarazadas expuestas a HUMIRA. Se aconseja a los médicos que registren a sus pacientes llamando al 1-877-311-8972.

8.3 Madres que Amamantan

No se sabe si adalimumab es excretado en la leche humana o si se absorbe en forma sistémica después de ingerirlo. Debido a que muchos fármacos y las inmunoglobulinas son excretados por la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves desencadenadas por HUMIRA en lactantes, se debe decidir si se suspenderá la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8.4 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de HUMIRA en pacientes pediátricos para otros usos además de la artritis idiopática juvenil (JIA).

Artritis Idiopática Juvenil

En el ensayo sobre JIA, se demostró que HUMIRA reduce los signos y los síntomas de la JIA poliarticular activa en pacientes de 4 a 17 años de edad [ver *Estudios Clínicos* (14.2)]. HUMIRA no se ha estudiado en niños menores de 4 años de edad y existen datos limitados sobre el tratamiento con HUMIRA en niños con peso < 15 kg.

La seguridad de HUMIRA en pacientes pediátricos en el ensayo sobre JIA generalmente fue similar a la observada en adultos, con ciertas excepciones [ver *Reacciones Adversas* (6.1)].

Se han informado casos de tumores malignos posteriores a la comercialización entre niños, adolescentes y jóvenes adultos que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF, entre ellos, HUMIRA, [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

8.5 Uso Geriátrico

Un total de 519 pacientes de 65 años de edad o mayores con artritis reumatoide, entre ellos 107 pacientes de 75 años de edad o mayores, recibieron HUMIRA en estudios clínicos RA-I a IV. No se observó una diferencia general en la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. La frecuencia de infección grave y tumores malignos 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 tumores malignos en la población de edad avanzada en general, se debe tener particular cuidado 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 controlar al paciente por 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 humano IgG1 específico para el factor de necrosis tumoral humano (TNF). HUMIRA se creó utilizando la tecnología de exposición in 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. Adalimumab se produce mediante la tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamífero y se purifica mediante un proceso que comprende pasos de inactivación viral 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 administración por vía subcutánea. El fármaco se presenta ya sea en monodosis suministradas en una pluma precargada (Pluma HUMIRA) o en monodosis suministradas en jeringas de vidrio precargadas de 1 mL. Dentro de la pluma, hay una jeringa de vidrio precargada con una monodosis de 1 mL. La solución de HUMIRA es transparente e incolora, con un pH de aproximadamente 5.2.

Cada jeringa precargada contiene 0.8 mL (40 mg) del fármaco. Cada 0.8 mL de HUMIRA contiene 40 mg de adalimumab, 4.93 mg de cloruro de sodio, 0.69 mg de fosfato de sodio monobásico dihidrato, 1.22 mg de fosfato de sodio dibásico dihidrato, 0.24 mg de citrato de sodio, 1.04 mg de monohidrato de ácido cítrico, 9.6 mg de manitol, 0.8 mg de polisorbato 80 y Agua para Inyección, USP. Se añade la cantidad necesaria de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Cada jeringa precargada pediátrica contiene 0.4 mL (20 mg) del fármaco. Cada 0.4 mL de HUMIRA contiene 20 mg de adalimumab, 2.47 mg de cloruro de sodio, 0.34 mg de fosfato de sodio monobásico dihidrato, 0.61 mg de fosfato de sodio dibásico dihidrato, 0.12 mg de citrato de sodio, 0.52 mg de monohidrato de ácido cítrico, 4.8 mg de manitol, 0.4 mg de polisorbato 80 y Agua para Inyección, USP. Se añade la cantidad necesaria de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

El adalimumab se liga específicamente al TNF-alfa y bloquea su interacción con los receptores del TNF p55 y p75 de la superficie celular. El adalimumab también destruye las células que in vitro y en presencia del complemento expresan el TNF en la superficie. El adalimumab no se liga a la linfotóxina (TNF-beta) ni la inactiva. El TNF es una citoquina natural que participa en las respuestas inmunes e inflamatorias normales. En el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, incluidos pacientes con artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante se hallan niveles altos de TNF, los que cumplen un rol importante en la inflamación patológica y en la destrucción de las articulaciones que constituyen características distintivas de estas enfermedades. También se observa un aumento en los niveles de TNF en las placas de psoriasis (Ps). En la psoriasis en placas, el tratamiento con HUMIRA puede reducir el espesor y la infiltración epidérmicos 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 un IC_{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 sustancias reactivas en la inflamación de fase aguda (proteína C reactiva [CRP] y en la velocidad de sedimentación globular [ESR]) y de citoquinas en suero (IL-6) comparados con los del nivel basal en pacientes con artritis reumatoide. También se observó una disminución en los niveles de CRP en pacientes con la enfermedad de Crohn. Los niveles de suero de las metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que producen la remodelación del tejido responsable de la destrucción de cartílagos también disminuyeron después de la administración de HUMIRA.

12.3 Farmacocinética

La concentración máxima en suero ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fueron de $4.7 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ 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 un espectro de dosis de 0.5 a 10.0 mg/kg después de una única dosis endovenosa.

La farmacocinética de la dosis única de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide (RA) se determinó en varios estudios con dosis intravenosas de entre 0.25 y 10 mg/kg. El volumen de distribución (V_{ss}) varió entre 4.7 y 6.0 L. La depuración sistémica del adalimumab es de aproximadamente 12 mL/h. El promedio de vida media 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 RA que recibieron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas, se observaron concentraciones mínimas medias en estado estable de adalimumab de aproximadamente $5 \mu\text{g/mL}$ y de 8 a $9 \mu\text{g/mL}$, sin y con methotrexate (MTX), respectivamente. El MTX redujo la depuración aparente del adalimumab después de dosis únicas y múltiples en un 29% y un 44% respectivamente, en pacientes con RA. Los niveles mínimos medios de adalimumab sérico en estado estacionario 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 evidencia de cambios en la depuración a lo largo del tiempo.

Las concentraciones mínimas medias en estado estable de adalimumab fueron levemente superiores en pacientes con artritis psoriásica tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas (de 6 a $10 \mu\text{g/mL}$ y de 8.5 a $12 \mu\text{g/mL}$, sin y con MTX respectivamente) comparadas con las concentraciones en pacientes con RA tratados con la misma dosis.

La farmacocinética del adalimumab en pacientes con espondilitis anquilosante fue similar a la observada en pacientes con RA.

En pacientes con enfermedad de Crohn, 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 $12 \mu\text{g/mL}$ 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 estable de aproximadamente $7 \mu\text{g/mL}$ en pacientes con enfermedad de Crohn después de recibir una dosis de mantenimiento de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

En los pacientes con psoriasis en placas, la media de la concentración mínima en estado estacionario fue de aproximadamente 5 a $6 \mu\text{g/mL}$ durante la administración de 40 mg de adalimumab cada dos semanas como monoterapia.

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

También se pronosticaron aumentos leves de la depuración aparente en pacientes con RA que recibían dosis menores que la recomendada y en pacientes con RA con altas concentraciones del factor reumatoide o de la 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 pacientes con artritis idiopática juvenil (4 a 17 años de edad), las concentraciones mínimas medias de adalimumab sérico en estado estacionario en pacientes con peso < 30 kg que recibieron 20 mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con methotrexate concomitante fueron de $6.8 \mu\text{g/mL}$ y $10.9 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Las concentraciones mínimas medias de adalimumab sérico en estado estable para pacientes con peso ≥ 30 kg que recibieron 40 mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con methotrexate concomitante fueron de $6.6 \mu\text{g/mL}$ y $8.1 \mu\text{g/mL}$, respectivamente.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

No se han realizado estudios con HUMIRA a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico ni los efectos que produce en la fertilidad. No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de HUMIRA en la prueba de micronúcleo en ratones *in vivo* ni en el ensayo de *Salmonella-Escherichia coli* (Ames), respectivamente.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis Reumatoide

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

En el Estudio RA-I, se evaluaron 271 pacientes cuyo tratamiento había fracasado con por lo 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 evaluaron 544 pacientes que habían fracasado en el tratamiento con por lo menos un DMARD. Se administraron dosis de placebo, 20 ó 40 mg de HUMIRA cada dos semanas o semanalmente como monoterapia, durante 26 semanas.

En el Estudio RA-III, se evaluaron 619 pacientes que habían tenido 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 hasta 52 semanas. El Estudio RA-III obtuvo un punto final principal de valoración adicional después de 52 semanas de la inhibición de la progresión de la enfermedad (según lo 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 hasta 5 años.

El Estudio RA-IV evaluó la seguridad en 636 pacientes no tratados previamente con DMARD o se les permitió permanecer con el tratamiento reumatológico preexistente, siempre y cuando dicho tratamiento se mantuviera estable durante un mínimo de 28 días. Se establecieron grupos aleatorios de pacientes que recibieron 40 mg de HUMIRA o placebo cada dos semanas, durante 24 semanas.

El Estudio RA-V evaluó 799 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa de menos de 3 años de duración que tenían ≥ 18 años de edad y que no fueron tratados previamente con MTX. Se establecieron grupos aleatorios de pacientes que recibieron MTX, (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8), 40 mg de HUMIRA cada dos semanas o la terapia combinada de HUMIRA/MTX durante 104 semanas. Se evaluó a los pacientes para detectar signos y síntomas y la progresión radiográfica del daño articular. La duración mediana de la enfermedad entre los pacientes inscritos en el estudio fue de 5 meses. La dosis mediana 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 respuestas ACR 20, 50 y 70 en los Estudios RA-II y III.

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

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

* $p < 0.01$, HUMIRA vs. 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, comparados con las respuestas al placebo del 13%, 7% y 3% respectivamente, a los 6 meses ($p < 0.01$).

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los Estudios RA-II y RA-III se detallan en la Tabla 3. Los índices de respuesta ACR y la mejora de 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 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 durante hasta 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	
	Nivel Basal	Sem. 26	Nivel Basal	Sem. 26	Nivel Basal	Sem. 24	Nivel Basal	Sem. 24
Cantidad 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

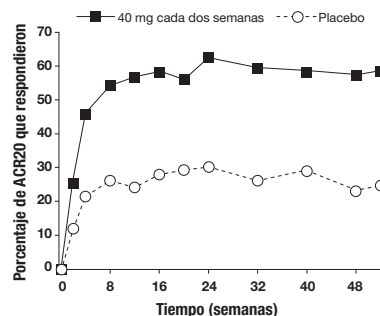
^b Escala analógica visual; 0 = mejor, 10 = peor

^c Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud; 0 = mejor, 3 = peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse / cepillarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener su higiene y realizar actividades cotidianas

* $p < 0.001$, HUMIRA vs. placebo, basado en la diferencia media con respecto al nivel basal

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 de la atención médica estándar obtuvo una respuesta ACR 20 en la semana 24 comparado con el 35% de pacientes tratados con placebo además de la atención médica estándar ($p < 0.001$). No se observaron reacciones adversas especiales relacionadas con la combinación de HUMIRA (adalimumab) y otros DMARD.

En el Estudio RA-V con pacientes con artritis reumatoide de comienzo reciente no tratados previamente con MTX, el tratamiento combinado con HUMIRA más MTX condujo a un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron 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 (vea 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 Se define la respuesta clínica importante como el alcanzar una respuesta ACR70 durante un período continuo de seis meses

^b $p < 0.05$, HUMIRA / MTX vs. MTX para ACR 20

$p < 0.001$, HUMIRA / MTX vs. MTX para ACR 50 y 70, y Respuesta Clínica Importante

^c $p < 0.001$, HUMIRA / MTX vs. HUMIRA

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

Respuesta Radiográfica

En el Estudio RA-III, se evaluó el daño estructural de las articulaciones en forma radiográfica y se expresó como cambio en la Puntuación Total de Sharp (TSS) y sus componentes, en las puntuaciones de erosión y de Estrechamiento del Espacio Articular (JSN) en el mes 12 comparado con el nivel basal. En el nivel basal, la mediana del TSS fue de aproximadamente 55 en los grupos de placebo y 40 mg cada dos semanas. La Tabla 5 muestra los resultados. Los pacientes tratados con HUMIRA / MTX demostraron menos progresión radiográfica que los pacientes que recibieron solamente MTX a las 52 semanas.

Tabla 5. Media de Cambios Radiográficos Durante los 12 Meses del Estudio RA-III

	Placebo / MTX	HUMIRA / MTX 40 mg cada dos semanas	Placebo / MTX- HUMIRA / MTX (95% de Intervalo de Confianza*)	Valor 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

* 95% de intervalos de confianza para las diferencias en los puntajes de cambio entre MTX y HUMIRA.

** Basado en el análisis de rango

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 del TSS. El cincuenta y cuatro por ciento no tuvo progresión del daño estructural definido como un cambio en el TSS de cero o menos. El cincuenta y cinco por ciento (55%) de los pacientes tratados originalmente con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas fueron evaluados radiográficamente a los 5 años. Los pacientes tuvieron inhibición continua del daño estructural, con un 50% que no presentaba progresión del daño estructural definido por un cambio en el TSS de cero o menos.

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

Tabla 6. Cambio Radiográfico Medio* 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 (95% de intervalo de confianza)

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

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

Respuesta de la Función Física

En los Estudios RA-I al IV, HUMIRA reveló una mejora significativamente mayor que la del placebo en el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI) desde el nivel basal hasta el final del estudio, y una mejora significativamente mayor que la del placebo en los resultados de salud evaluados con la Encuesta Resumida sobre la Salud (Short Form Health Survey, SF 36). Se observó una mejora tanto en el Resumen de Componentes Físicos (PCS) como en el Resumen de Componentes Mentales (MCS).

En el estudio RA-III, la mejora media (CI de 95%) en el HAQ-DI con respecto al nivel basal 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 sesenta y tres por ciento de los pacientes tratados con HUMIRA logró una mejoría del 0.5 o mayor en HAQ-DI en la semana 52 en la porción doble ciego del estudio. El ochenta y dos por ciento de estos pacientes mantuvieron esa mejoría hasta la semana 104 y una proporción similar de pacientes mantuvo esta respuesta hasta la semana 260 (5 años) del tratamiento de extensión 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 mejora mayor ($p < 0.001$) en el grupo de terapia combinada con HUMIRA / MTX versus el 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 un estudio de grupos paralelos multicéntrico, aleatorio, con supresión y doble ciego en 171 niños (de 4 a 17 años de edad) con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA). 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 la enfermedad activa moderados o graves a pesar de haber recibido tratamiento previo con NSAID, analgésicos, corticosteroides o DMARD. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con DMARD biológicos de cualquier tipo se excluyeron del estudio.

El estudio constó de cuatro fases: una fase introductoria abierta (OL-LI; 16 semanas), una fase de doble ciego aleatoria y de supresión (DB; 32 semanas), una fase de extensión abierta (OLE-BSA; hasta 136 semanas) y una fase de dosis fijas con etiqueta 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 administrada por vía subcutánea (SC) cada dos semanas si su peso era inferior a 30 kg, y con 40 mg de HUMIRA SC cada dos semanas si su peso era de 30 kg o más. Los pacientes permanecieron con dosis estables de NSAID o prednisona (≤ 0.2 mg/kg/día o 10 mg/g/día como máximo).

Los pacientes que demostraron una respuesta ACR Pediátrico 30 al final de la fase OL-LI se asignaron de manera aleatoria a la fase de doble ciego (DB) del estudio y recibieron HUMIRA o placebo cada dos semanas durante 32 semanas o hasta el agravamiento de la enfermedad. El agravamiento de la enfermedad se definió como un agravamiento de $\geq 30\%$ con respecto al nivel basal en ≥ 3 de 6 criterios básicos ACR pediátricos, ≥ 2 articulaciones activas y mejora de $> 30\%$ en no más de 1 de los 6 criterios. Al cabo de 32 semanas o en el momento de agravamiento de la enfermedad durante la fase DB, los pacientes fueron tratados en la fase de extensión abierta según el régimen BSA (OLE-BSA), antes de la conversión a un régimen de dosis fija basado en el peso corporal (fase OLE-FD).

Respuesta Clínica

Al finalizar la fase OL-LI de 16 semanas de duración, el 94% de los pacientes en el estrato MTX y el 74% de los pacientes en el estrato que no tenía MTX tuvieron respuestas ACR Pediátrica 30. En la fase DB, una cantidad significativamente menor de pacientes que recibieron HUMIRA experimentaron agravamiento de la enfermedad en comparación con los que recibieron placebo, ya sea sin MTX (43% versus 71%) o con MTX (37% versus 65%). Un mayor número de pacientes tratados con HUMIRA continuaron mostrando respuestas ACR pediátrico 30/50/70 en la Semana 48 en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con placebo. Las respuestas ACR pediátrico se mantuvieron por hasta dos años en la fase OLE en pacientes que recibieron HUMIRA a lo largo de todo el estudio.

14.3 Artritis Psoriásica

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en dos estudios aleatorios, de doble ciego, controlados con placebo, en 413 pacientes con artritis psoriásica. Al finalizar ambos estudios, se inscribieron 383 pacientes en un estudio de etiqueta abierta, en el cual se administraron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

En el estudio PsA-I se inscribieron 313 pacientes adultos con artritis psoriásica activa de moderada a severa (> 3 articulaciones hinchadas y > 3 articulaciones hipersensibles) que habían tenido una respuesta inadecuada a la terapia con NSAID en una de las siguientes formas: (1) compromiso interfalángico distal (DIP) (N = 23); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis en placas) (N = 210); (3) artritis mutilans (N = 1); (4) artritis psoriásica asimétrica (N = 77); o (5) tipo espondilitis anquilosante (N = 2). Los pacientes con

terapia con MTX (158 de 313 pacientes) en el momento de la inscripción (dosis estable de ≤ 30 mg/semana durante > 1 mes) pudieron continuar con MTX, con la misma dosis. Las dosis de 40 mg de HUMIRA o de placebo cada dos semanas se administraron durante el período de doble ciego de 24 semanas de duración del estudio.

Comparado con el placebo, el tratamiento con HUMIRA produjo mejoras en las mediciones de la actividad de la enfermedad (vea las Tablas 7 y 8). Entre los pacientes con artritis psoriásica que recibieron HUMIRA, las respuestas clínicas fueron aparentes en algunos pacientes al momento de la primera consulta (dos semanas) y se mantuvieron hasta la semana 88 en el estudio de extensión abierto 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 espondilitis anquilosante. Las respuestas fueron similares en pacientes que recibieron o no recibieron la terapia con MTX concomitante en el nivel basal.

Se evaluó a los pacientes con compromiso psoriásico de por lo menos el tres por ciento del área de 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 mejora del 75% o 90% en el índice PASI fueron de 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 aparentes en algunos pacientes en el momento de la primera consulta (dos semanas). Las respuestas fueron similares en pacientes que recibieron o no recibieron la terapia con MTX concomitante en el nivel basal.

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	
	Nivel Basal	24 semanas	Nivel Basal	24 semanas
Cantidad de articulaciones sensibles ^a	23.0	17.0	20.0	5.0
Cantidad de articulaciones hinchadas ^a	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 vs. placebo basadas en los cambios medianos

^a Escala de 0 a 78

^b Escala de 0 a 76

^c Escala analógica visual; 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 / cepillarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener su higiene y realizar actividades cotidianas.

^e Espectro 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 severa que tuvieron una respuesta subóptima a la terapia con DMARD, lo cual se manifestaba por ≥ 3 articulaciones sensibles y ≥ 3 articulaciones hinchadas en el momento de la inscripción.

Respuesta Radiográfica

Se evaluaron cambios radiográficos en los estudios de artritis psoriásica. Se tomaron radiografías de manos, muñecas y pies en el nivel basal y en la Semana 24 durante el período de doble ciego cuando los pacientes recibían HUMIRA o placebo, y en la Semana 48, cuando todos los pacientes recibían HUMIRA a etiqueta abierta. Los evaluadores de las radiografías no conocían a qué grupo de tratamiento pertenecía el paciente, asignándole una Puntuación Total de Sharp modificada (mTSS), la cual incluyó articulaciones interfalángicas distales (es decir, distintas al TSS utilizado para la artritis reumatoide).

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

Tabla 9. Cambio en la Puntuación Total de Sharp Modificada en Artritis Psoriásica

	Placebo N = 141	HUMIRA N = 133	
	Semana 24	Semana 24	Semana 48
Media en el nivel basal	22.1	23.4	23.4
Cambio en la Media \pm SD	0.9 ± 3.1	-0.1 ± 1.7	$-0.2 \pm 4.9^*$

Respuesta de la Función Física

En el Estudio PsA-I, se evaluaron 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 nivel basal 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 nivel basal 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 durante un máximo de 84 semanas, a lo largo de la parte abierta del estudio.

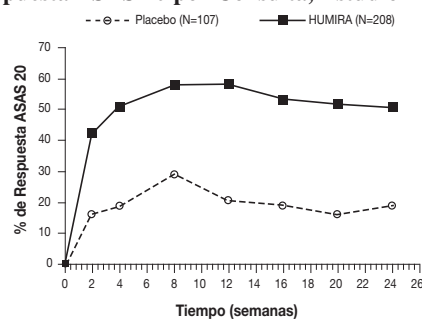
14.4 Espondilitis Anquilosante

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

Se observaron mejoras en las mediciones de actividad de la enfermedad por primera vez en la Semana 2, que se mantuvieron hasta la semana 24, 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 Consulta, 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 placebo ($p < 0.001$). Se observaron respuestas similares en la Semana 24 y se mantuvieron en pacientes que recibieron HUMIRA en etiqueta abierta 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 placebo (6%).

Tabla 10. Componentes de la Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante

	Placebo N = 107		HUMIRA N = 208	
	Media en el nivel basal	Media en la Semana 24	Media en el nivel basal	Media en la Semana 24
Criterios de Respuesta ASAS 20*				
Evaluación Global de la Actividad de la Enfermedad del Paciente ^{a,b} *	65	60	63	38
Dolor de espalda total*	67	58	65	37
Inflamación ^{b,c} *	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI ^c *	56	51	52	34
BASDAI ^d calificación*	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI ^e calificación*	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 pacientes con al menos una mejora del 20% y de 10 unidades, medida en la Escala Analógica Visual (EAV) donde 0 = “ninguna” y 100 = “severa”

^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 Bath de Actividad 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, aleatorio, de doble ciego, controlado con placebo, de 82 pacientes con espondilitis anquilosante reveló resultados similares.

Los pacientes tratados con HUMIRA lograron mejoras con respecto al nivel basal en el puntaje del Cuestionario de Calidad de Vida sobre la Espondilitis Anquilosante (ASQoL) (-3.6 vs. -1.1) y en el puntaje del Resumen de Componentes Físicos (PCS) de la Encuesta Resumida sobre la Salud (SF-36) (7.4 versus 1.9), en comparación con los pacientes tratados con placebo en la Semana 24.

14.5 Enfermedad de Crohn

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

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI < 150) en dos estudios. En el Estudio CD-I, se asignaron en forma aleatoria 299 pacientes no tratados previamente con bloqueadores del TNF a uno de los cuatro grupos de tratamiento: el grupo con 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, 325 pacientes que ya no respondían, o mostraban intolerancia, a una terapia previa con infliximab se asignaron en forma aleatoria 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 HUMIRA en etiqueta abierta, 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la Semana 2. En la Semana 4, los pacientes fueron seleccionados al azar 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 que alcanzaron una respuesta clínica (disminución ≥ 70 en el CDAI) en la Semana 4 fueron estratificados y se realizó un análisis por separado 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 160/180 mg de HUMIRA lograron 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 sido tratados con bloqueadores del TNF o si ya no respondían, o se mostraban 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 un puntaje < 150 en el CDAI; se entiende por respuesta clínica una disminución de al menos 70 puntos en el CDAI.

* $p < 0.001$ para comparación de proporciones apareada con placebo vs. HUMIRA

** $p < 0.01$ para comparación de proporciones apareada con placebo vs. HUMIRA

Mantenimiento de la Remisión Clínica

En la Semana 4 del Estudio CD-III, el 58% (499/854) de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica y se los evaluó en el análisis principal. En las Semanas 26 y 56, una mayor proporción de pacientes que presentaban respuesta clínica en la Semana 4 lograron la remisión clínica en el grupo de mantenimiento que recibía 40 mg de HUMIRA cada dos semanas, en comparación con pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (vea la Tabla 12). El grupo que recibió terapia 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 CD-III (Porcentaje de Pacientes)

	Placebo	40 mg HUMIRA 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 un puntaje < 150 en el CDAI; se entiende por respuesta clínica una disminución de al menos 70 puntos en el CDAI.

* $p < 0.001$ para comparación de proporciones apareada con placebo vs. HUMIRA

De los pacientes con respuesta en la Semana 4 que lograron la remisión durante el estudio, los pacientes en el grupo que recibía HUMIRA cada dos semanas mantuvo la remisión por un periodo más prolongado que los pacientes del grupo de mantenimiento con 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 Psoriasis en Placas

Se evaluó la seguridad y la eficacia de HUMIRA en estudios aleatorios, de doble ciego, controlados con placebo, en 1,696 pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave que eran candidatos a recibir terapia sistémica o fototerapia.

El Estudio Ps-I evaluó a 1212 pacientes con psoriasis en placas crónica con compromiso de $\geq 10\%$ del área de 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) de ≥ 12 a lo largo de tres periodos de tratamiento. En el periodo A, los pacientes recibieron placebo o HUMIRA en una dosis inicial de 80 mg en la Semana 0, seguida por una dosis de 40 mg cada dos semanas a partir de la Semana 1. Al cabo de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta PASI 75 en la Semana 16, definida como una mejora en la puntuación del PASI de al menos el 75% en relación con el nivel basal, entraron al periodo B y recibieron 40 mg de HUMIRA en forma abierta cada dos semanas. Después de 17 semanas de terapia abierta, los pacientes que mantuvieron al menos una respuesta PASI 75 en la Semana 33 y fueron asignados en forma aleatoria originalmente a la terapia activa en el periodo A fueron re-aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de HUMIRA o placebo cada dos semanas por un periodo adicional de 19 semanas. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación del PASI media en el nivel basal fue de 19, y la puntuación de la Evaluación Global del Médico en el nivel basal osciló entre “moderado” (53%) y “grave” (41%) o “muy grave” (6%).

El estudio Ps-II evaluó a 99 pacientes asignados al azar a HUMIRA y 48 pacientes asignados al azar a placebo con psoriasis en placas crónica con un compromiso del BSA $\geq 10\%$ y un PASI ≥ 12 . Los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de HUMIRA de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg cada dos semanas, a partir de la Semana 1 durante 16 semanas. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación del PASI media en el nivel basal fue de 21, y la puntuación de la PGA en el nivel basal osciló entre “moderado” (41%) y “grave” (51%) o “muy grave” (8%).

Los Estudios Ps-I y II evaluaron la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación de enfermedad “sin signos” o “mínima” en la escala PGA de 6 puntos y la proporción de pacientes que logró una reducción de la puntuación del PASI de, al menos, el 75% (PASI 75) con respecto al nivel basal en la Semana 16 (consulte las Tablas 13 y 14).

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

Tabla 13. Resultados de Eficacia a las 16 Semanas del Estudio Ps-I. Cantidad de Pacientes (%)

	HUMIRA 40 mg cada dos semanas N = 814	Placebo 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, con o sin 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, con o sin sequedad superficial con algo de coloración blanca, con o sin hasta coloración roja

Tabla 14. Resultados de Eficacia a las 16 Semanas del Estudio Ps-II. Cantidad de Pacientes (%)

	HUMIRA 40 mg cada dos semanas N = 99	Placebo 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, con o sin 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, con o sin sequedad superficial con algo de coloración blanca, con o sin hasta coloración roja

Además, en el estudio Ps-I, los pacientes que recibieron HUMIRA que mantuvieron un PASI 75 fueron re-aleatorizados a HUMIRA (N = 250) o placebo (N = 240) en la Semana 33. Después de 52 semanas de tratamiento con HUMIRA, más pacientes que recibían HUMIRA mantuvieron la eficacia en comparación con los pacientes que fueron re-aleatorizados a placebo tomando como base el mantenimiento del puntaje PGA de enfermedad “sin signos” o “mínima” (68% vs. 28%) o un PASI 75 (79% versus 43%).

Un total de 347 pacientes participantes que respondieron de manera estable participaron en una evaluación de suspensión y repetición del tratamiento en un estudio de extensión a etiqueta abierta. La mediana de tiempo para la recaída (disminución a “moderado” o peor según la PGA) fue de aproximadamente 5 meses. Durante el período de suspensión, ningún paciente experimentó una transformación a una psoriasis eritrodérmica o pustulosa. Un total de 178 pacientes con recaída reiniciaron 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 pacientes tuvieron una respuesta para la PGA “sin signos” o “mínima”.

15 REFERENCIAS

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 11 Registries, 1993-2001.

16 PRESENTACIÓN / CONSERVACIÓN Y MANEJO

HUMIRA® (adalimumab) se presenta en jeringas precargadas en forma de solución estéril, sin conservantes, para administración subcutánea. Las siguientes presentaciones están disponibles:

• Envase de la Pluma HUMIRA

HUMIRA se entrega en un envase que contiene dos paños con alcohol y dos bandejas de dosificación. Cada bandeja de dosificación contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 mL con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 que suministra 40 mg (0.8 mL) de HUMIRA. El número NDC es 0074-4339-02.

• Pluma HUMIRA: Paquete de Iniciación para el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn

HUMIRA se entrega en un envase que contiene 6 paños con alcohol y 6 bandejas de dosificación (Paquete de Iniciación para el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn). Cada bandeja de dosificación contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 mL con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 que suministra 40 mg (0.8 mL) de HUMIRA. El número NDC es 0074-4339-06.

• **Pluma HUMIRA: Paquete de Iniciación para el Tratamiento de la Psoriasis**
HUMIRA se presenta en un envase con 4 paños con alcohol y 4 bandejas de dosificación (Paquete de Iniciación para el Tratamiento de la Psoriasis). Cada bandeja de dosificación contiene una pluma monodosis que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 mL con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 que suministra 40 mg (0.8 mL) de HUMIRA. El número NDC es 0074-4339-07.

• Envase con Jeringa Precargada: 40 mg

HUMIRA se entrega en un envase que contiene dos paños con alcohol y dos bandejas de dosificación. Cada bandeja de dosificación contiene una jeringa de vidrio precargada de dosis única de 1 mL con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 que suministra 40 mg (0.8 mL) de HUMIRA. El número NDC es 0074-3799-02.

• Envase con Jeringa Precargada Pediátrica: 20mg

HUMIRA para uso pediátrico se presenta solamente en un envase que contiene dos paños con alcohol y dos bandejas de dosificación. Cada bandeja de dosificación contiene una jeringa de vidrio precargada de dosis única de 1 mL con una aguja fija de 1/2 pulgada y de calibre 27 que suministra 20 mg (0.4 mL) de HUMIRA. El número NDC es 0074-9374-02.

• Almacenamiento y Estabilidad

No lo utilice después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La solución de HUMIRA debe refrigerarse a una temperatura de 2° C a 8° C (36° F a 46° F). NO CONGELAR. No utilice HUMIRA si está congelado, ni siquiera después de que se haya descongelado. Para viajar, HUMIRA se debe conservar en una nevera portátil con una bolsa de hielo. Proteja la jeringa precargada de la exposición a la luz. Guárdela en el envase original hasta el momento de su administración.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Vea etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Guía del Medicamento).

Se debe proporcionar a los pacientes o a las personas a cargo de su cuidado la “Guía del Medicamento” de HUMIRA y la oportunidad de hacer preguntas antes de iniciar la terapia. El proveedor de atención médica debe realizarle preguntas al paciente para determinar cualquier factor de riesgo que pudiera interferir en el tratamiento. Los pacientes que desarrollen signos y síntomas de infección deben solicitar asistencia médica de inmediato.

17.1 Orientación al Paciente

Se debe aconsejar a los pacientes acerca de los posibles riesgos y beneficios de HUMIRA. Los médicos deben indicar a sus pacientes que lean la Guía del Medicamento antes de comenzar la terapia con HUMIRA y que vuelvan a leerla cada vez que renueven la receta.

• Infecciones

Informe a los pacientes que HUMIRA podría disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Coménteles al paciente la importancia de comunicarse con su médico si manifiesta cualquier síntoma de infección, como tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B.

• Tumores Malignos

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos durante el tratamiento con HUMIRA.

• Reacciones Alérgicas

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas de reacciones alérgicas graves. Informe a los pacientes que son sensibles al látex que la tapa de la aguja de la jeringa precargada contiene látex.

• Otros Estados de Salud

Recomiende a los pacientes que informen sobre cualquier signo de un nuevo estado de salud o de agudización de una enfermedad preexistente, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades neurológicas, trastornos autoinmunes o citopenias. Aconseje a los pacientes que informen acerca de cualquier síntoma que sugiera citopenia, tales como hematomas, sangrados o fiebre persistente.

17.2 Instrucciones sobre la Técnica de Inyección

La primera inyección debe colocarse bajo la supervisión de un profesional médico calificado. Si un paciente o una persona a cargo administra la inyección de HUMIRA, estos deben recibir instrucciones sobre las técnicas para aplicarla y se debe evaluar su capacidad para inyectar por vía subcutánea a fin de asegurar la correcta administración de HUMIRA [vea Instrucciones de Uso para el Paciente]. Las siguientes instrucciones se refieren al uso de la Pluma HUMIRA:

Es importante destacarle al paciente que este escuchará un fuerte ‘clic’ al presionar el botón activador color ciruela. El fuerte clic que se escuchará significa el comienzo de la inyección. El paciente debe sostener la Pluma HUMIRA contra la piel apretada y levantada hasta haber inyectado todo el medicamento. Esto puede tardar hasta 10 segundos. El paciente sabrá que la inyección se ha aplicado por completo cuando el indicador amarillo cubra la ventana por completo y se detenga.

Se debe utilizar un recipiente a prueba de pinchazos para desechar las agujas y jeringas. Se debe capacitar en esta técnica a los pacientes o personas a cargo e indicarles cómo desechar de forma adecuada las agujas y jeringas, además de advertirles sobre la importancia de no volver a utilizar estos elementos.

Ref.: 03-A569-R27

Contenido revisado en diciembre de 2011

Abbott Laboratories
North Chicago, IL 60064, EE.UU.
64C-757609 ORIGINAL EN INGLÉS

64C-758203 ORIGINAL EN ESPAÑOL



GUÍA DEL MEDICAMENTO

HUMIRA® (adalimumab) inyección

Lea la Guía del Medicamento que viene con HUMIRA antes de comenzar a utilizar el medicamento y cada vez que renueve la receta. Podría haber información nueva. Esta Guía del Medicamento no es sustitutoria de la consulta con su médico sobre su estado de salud o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debe conocer sobre HUMIRA?

HUMIRA es un medicamento que afecta el sistema inmunitario. HUMIRA puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. **Se han registrado infecciones graves en pacientes que recibieron 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. Algunos pacientes han muerto debido a estas infecciones.**

- Antes de comenzar a usar HUMIRA, su médico debe realizarle un análisis para determinar si tiene TB.
- El médico debe controlarlo atentamente para detectar signos y síntomas de TB durante el tratamiento con HUMIRA.

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

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

- cree que tiene una infección o tiene síntomas de infección tales como:
 - fiebre, sudoración o escalofríos
 - dolores musculares
 - tos
 - falta de aliento
 - sangre en las flemas
 - pérdida de peso
 - enrojecimiento, calor o dolor de la piel llagas en el cuerpo
 - diarrea o dolor de estómago
 - ardor al orinar necesidad de orinar con mayor frecuencia que la normal
 - se siente muy cansado
- 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, vivió o viajó a países donde el riesgo de contraer TB es mayor. Pregunte a su médico si no está seguro.
- vive o ha vivido en determinadas partes del país (como los valles de los ríos Ohio y Misisipí), donde hay un mayor riesgo de contraer ciertos tipos de infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden ocurrir o pueden agravarse con el uso de HUMIRA. Consulte a 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® (azathioprine) o PURINETHOL® (mercaptopurine, 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 hacerlo más propenso a contraer infecciones o a que las infecciones existentes se agraven.

Cáncer

- En los niños y los adultos que usan medicamentos bloqueadores del TNF, incluido HUMIRA, puede aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer.
- Ha habido casos de ciertos tipos poco comunes de cáncer en pacientes niños, adolescentes y adultos jóvenes que usan inhibidores del TNF.
- Las personas con RA, especialmente RA más grave, pueden tener una probabilidad mayor de desarrollar un tipo de cáncer llamado linfoma.
- Si utiliza los inhibidores del TNF, incluido HUMIRA, es posible que aumenten sus probabilidades de desarrollar dos tipos de cáncer de piel (de células basales y de células escamosas). Estos tipos de cáncer generalmente no son letales si se los trata. Infórmele a su médico si tiene un bulto o llaga abierta que no cicatriza.
- Algunas personas que reciben inhibidores del TNF, que incluyen HUMIRA, desarrollaron un tipo raro de cáncer hepatoesplénico llamado linfoma de células T. Este tipo de cáncer a menudo causa la muerte. La mayoría de estas personas eran adolescentes varones y hombres jóvenes. Además, la mayoría de los pacientes estaban siendo tratados por la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con otra medicina llamada IMURAN® (azathioprine) o PURINETHOL® (6-mercaptopurine).

Consulte la sección “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HUMIRA?”

¿Qué es HUMIRA?

HUMIRA es un medicamento llamado bloqueador del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). HUMIRA se utiliza para:

- Reducir los signos y los síntomas de:
 - **artritis reumatoide (RA) de moderada a grave en adultos.** HUMIRA puede usarse solo o en combinación con methotrexate o con determinados medicamentos.
 - **artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) de moderada a grave en niños** de 4 años o más. HUMIRA puede usarse solo o en combinación con methotrexate o con determinados medicamentos.
 - **artritis psoriásica (PsA) en adultos.** HUMIRA puede usarse solo o en combinación con determinados medicamentos.
 - **espondilitis anquilosante (AS) en adultos.**
 - **enfermedad de Crohn (CD) de moderada a grave en adultos** cuando otros tratamientos no han tenido los resultados esperados.
- **Tratar la psoriasis en placas (Ps) crónica (de larga duración), de moderada a grave, en adultos** que tienen la enfermedad en muchas áreas de su cuerpo y que podrían beneficiarse de las inyecciones o píldoras (terapia sistémica) o de la fototerapia (tratamiento que utiliza la luz ultravioleta solamente o en combinación con píldoras).

¿Qué debo informarle a mi médico antes de comenzar un tratamiento con HUMIRA?

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

- padece una infección. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HUMIRA?”
- tiene o tuvo cáncer.
- siente un entumecimiento o un hormigueo, o si padece una enfermedad que afecta el sistema nervioso, como la esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré.

- tiene o tuvo insuficiencia cardíaca.
- ha recibido recientemente una vacuna o tiene programado recibirla. Puede recibir vacunas, a excepción de las vacunas vivas, mientras está en tratamiento con HUMIRA. Se recomienda que todos los niños con artritis idiopática juvenil actualicen todas las vacunas antes de usar HUMIRA.
- es alérgico al caucho o al látex. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco. Si usted es alérgico al caucho o al látex, infórmele a su médico.
- es alérgico a HUMIRA o a cualquiera de sus componentes. Consulte la lista que se encuentra al final de la Guía del Medicamento para conocer todos los ingredientes que componen HUMIRA.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si HUMIRA puede afectar al feto. HUMIRA debe utilizarse durante un embarazo únicamente cuando sea necesario.
Registro de Embarazos: Abbott Laboratories lleva un registro de las mujeres embarazadas que toman HUMIRA. El objetivo de este registro es controlar la salud de la embarazada y el niño. Infórmele a su médico si está embarazada y póngase en contacto con el registro llamando al 1-877-311-8972.
- está amamantando o planea hacerlo. Usted y su médico deben decidir si tomará HUMIRA o si amamantará. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

Infórmele al médico especialmente si toma:

- ORENCIA® (abatacept), KINERET® (anakinra), REMICADE® (infliximab), ENBREL® (etanercept), CIMZIA® (certolizumab pegol) o SIMPONI® (golimumab), ya que no debe utilizar HUMIRA mientras está tomando alguno de estos medicamentos.
- RITUXAN® (rituximab). Es posible que su médico no desee administrarle HUMIRA si ha recibido RITUXAN® (rituximab) recientemente.
- IMURAN® (azathioprine) o PURINETHOL® (mercaptopurine, 6-MP).

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

¿Cómo debo usar HUMIRA?

- HUMIRA se administra por medio de una inyección subcutánea. Su médico le dirá con qué frecuencia deberá recibir una inyección de HUMIRA. La misma depende de la enfermedad que se tratará. **No se inyecte HUMIRA con una frecuencia mayor que la indicada.**
- Consulte las **Instrucciones de Uso para el Paciente** en el interior del envase para obtener información completa sobre la manera adecuada de preparar e inyectar HUMIRA.
- Asegúrese de que se le haya explicado cómo inyectar HUMIRA antes de hacerlo usted mismo. Si tiene dudas sobre cómo administrarse la inyección, puede llamar a su médico o al 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472). Algún conocido también puede ayudarlo a aplicarse la inyección después de que este haya presenciado cómo preparar e inyectar HUMIRA.
- **No** intente inyectarse HUMIRA usted mismo hasta que haya aprendido la manera correcta de colocarse las inyecciones. Si su médico decide que usted o la persona a cargo es capaz de administrar las inyecciones de HUMIRA en su casa, entonces debe recibir instrucción sobre el modo correcto de preparar e inyectar HUMIRA.

- No se salte ninguna dosis de HUMIRA a menos que su médico se lo haya indicado. Si se olvida una dosis de HUMIRA, inyéctese apenas lo recuerde. Después, colóquese la dosis siguiente en el horario habitual de su programa. Así volverá al programa establecido. En caso de que no esté seguro sobre cuándo inyectarse HUMIRA, llame a su médico o farmacéutico.
- Si recibe una dosis mayor de HUMIRA que la recetada, llame a su médico.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HUMIRA?

HUMIRA puede causar efectos secundarios graves, tales como:

Consulte “¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre HUMIRA?”

• Infecciones Graves

Su médico le hará un examen para determinar si padece TB y también realizará una prueba. Si su médico piensa que usted está en riesgo de padecer TB, podría brindarle tratamiento con medicamentos contra la TB antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA y durante el tratamiento con HUMIRA. Incluso si la prueba de TB es negativa, su médico debe realizarle un seguimiento minucioso para detectar infecciones de TB durante el tratamiento con HUMIRA. Algunos pacientes cuyo resultado en la prueba cutánea de TB fue negativo antes de recibir HUMIRA desarrollaron TB activa. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas durante o después del tratamiento con HUMIRA:

- tos persistente
- fiebre baja
- pérdida de peso
- pérdida de grasa y masa muscular (consunción)
- Infección de Hepatitis B en personas que portan el virus en la sangre

Si es portador del virus de la hepatitis B (un virus que afecta al hígado), el virus puede volverse activo mientras utiliza HUMIRA. Es posible que su médico realice análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA y durante el tratamiento. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección de hepatitis B:

- dolores musculares
- evacuación intestinal descolorida
- se siente muy cansado
- fiebre
- orina oscura
- escalofríos
- ojos o piel amarillos
- malestar estomacal
- falta de apetito
- erupción de la piel
- vómitos

• **Reacciones alérgicas.** Es posible que se produzcan reacciones alérgicas en personas que usan HUMIRA. Llame a su médico o busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de una reacción alérgica grave:

- urticaria
- hinchazón de la cara, los ojos, los labios o la boca
- problemas para respirar
- **Problemas del sistema nervioso.** Entre los signos y los síntomas que evidencian un problema en el sistema nervioso se incluyen: entumecimiento u hormigueo, problemas en la vista, debilidad en los brazos o las piernas y mareos.
- **Problemas sanguíneos.** Es posible que su cuerpo no genere suficientes células sanguíneas que ayudan a combatir infecciones o a detener hemorragias. Los síntomas incluyen fiebre persistente, hematomas o sangrado que se produce con facilidad, o palidez excesiva.

• **Nueva insuficiencia cardíaca o agudización de una insuficiencia cardíaca preexistente.** Comuníquese inmediatamente con su médico si comienza a experimentar nuevos síntomas de agravamiento de la insuficiencia cardíaca al recibir HUMIRA, entre ellos:

- falta de aliento
- hinchazón de los tobillos o de 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 pueden desaparecer al suspender el tratamiento con HUMIRA.

• **Problemas hepáticos.** Las personas que usan medicamentos bloqueadores del TNF pueden experimentar problemas hepáticos. Estos problemas pueden conducir a insuficiencia hepática y a la muerte. Llame de inmediato a su médico si presenta cualquiera de estos síntomas:

- se siente muy cansado
- ojos o piel amarillos
- falta de apetito o vómitos
- dolor del lado derecho del estómago (abdomen)
- **Psoriasis.** Algunas personas que utilizan HUMIRA volvieron a padecer psoriasis o una agudización de la psoriasis que padecían. Informe a su médico si desarrolló parches de descamación rojos o protuberancias llenas de pus. Es posible que su médico decida suspender el tratamiento con HUMIRA.

En caso de manifestar alguno de los síntomas mencionados anteriormente, llame a su médico u obtenga atención médica de inmediato. Es posible que se deba suspender el tratamiento con HUMIRA.

Los efectos secundarios comunes de HUMIRA incluyen:

- reacciones en el lugar de inyección: enrojecimiento, erupción, hinchazón, picazón o magulladuras. En general, estos síntomas desaparecen a los pocos días. Si el dolor, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de inyección no desaparece al cabo de unos días o empeora, llame inmediatamente a su médico.
- infecciones respiratorias superiores (entre ellas, infecciones de los senos paranasales)
- dolores de cabeza
- erupción
- náuseas

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de HUMIRA. Informe a su médico si existe algún efecto secundario que le produzca molestias o que persista. Solicite más información a su médico o farmacéutico.

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

¿Cómo debo guardar HUMIRA?

- HUMIRA debe guardarse en el recipiente original en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) hasta utilizarlo. Debe estar protegido de la luz.
- Para viajar, HUMIRA se debe conservar en una nevera portátil con una bolsa de hielo.
- **No congele HUMIRA.** No utilice HUMIRA si está 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 dosificación, la jeringa precargada o la Pluma.
- 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 todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre HUMIRA

En ocasiones, los medicamentos se recetan con otros propósitos más allá 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, aun cuando tengan la misma enfermedad que usted. Puede dañarlos.

La Guía del Medicamento resume la información más importante sobre HUMIRA. Si desea obtener más información, hable con su médico. También puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre HUMIRA que se escribió para profesionales de la salud.

Si desea obtener más información, visite www.HUMIRA.com o inscríbese en el programa de apoyo para el paciente llamando al 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472).

¿Cuáles son los ingredientes de HUMIRA?

Principio activo: adalimumab

Ingredientes inactivos: cloruro de sodio, fosfato de sodio monobásico dihidrato, fosfato de sodio dibásico dihidrato, citrato de sodio, monohidrato de ácido cítrico, manitol, polisorbato 80 y Agua para Inyección. Se añade una cantidad necesaria de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Ref: 03-A569-R27

Contenido revisado en marzo de 2011

Abbott Laboratories
North Chicago, IL 60064, EE.UU.

Esta Guía del Medicamento ha sido aprobada por U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos).

64C-757609 **ORIGINAL EN INGLÉS**

64C-758203 **ORIGINAL EN ESPAÑOL**

