

# HUMIRA® (adalimumab)

**Rx solamente**

## RESUMEN DE LA INFORMACIÓN MÁS DESTACADA 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.

HUMIRA (adalimumab)

Inyección, solución para administración subcutánea

Primera aprobación en EE. UU.: 2002

### ADVERTENCIAS:

*Consulte la información completa sobre la prescripción para complementar el recuadro de advertencias.*

#### INFECCIONES GRAVES

- Mayor riesgo de infecciones graves causantes de hospitalización o muerte, incluida la tuberculosis (TB), la sepsis bacteriana, las infecciones micóticas invasivas (como histoplasmosis) y las infecciones producidas por otros patógenos oportunistas.
- Se debe suspender la administración de HUMIRA si el paciente desarrolla una sepsis o infección grave durante el tratamiento.
- Realice una prueba para detectar una tuberculosis latente; si el resultado es positivo, comience el tratamiento para la TB antes de comenzar a administrar HUMIRA.
- Controle a todos los pacientes para detectar TB activa durante el tratamiento, incluso si la prueba inicial para detectar TB latente dio resultado negativo. (5.1)

#### TUMORES MALIGNOS

Se han informado casos de linfomas y otros tumores malignos, algunos con consecuencias fatales, en niños y adolescentes tratados con inhibidores del TNF, de los cuales HUMIRA es miembro.

## PRINCIPALES CAMBIOS EFECTUADOS

### RECIENTEMENTE

Recuadro de advertencias	11/2009
Advertencias y precauciones, infecciones graves (5.1)	12/2008
Advertencias y precauciones, tumores malignos (5.2)	11/2009

## INDICACIONES Y USO

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

#### Artritis reumatoide (AR) (1.1)

- Indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa.

#### Artritis idiopática juvenil (1.2)

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

#### Artritis psoriásica (1.3)

- Indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis activa, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física.

#### Espondilitis anquilosante (1.4)

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

#### Enfermedad de Crohn (1.5)

- Indicado para reducir los signos y 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 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 placa (1.6)

- Tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa crónica de moderada a severa que sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos adecuadas desde el punto de vista médico.

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

HUMIRA se administra mediante inyección subcutánea.

#### Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (2.1)

- 40 mg cada dos semanas. Algunos pacientes con AR que no reciban metotrexato 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 libras): 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 por día de 40 mg 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.

## FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

### Y POTENCIADE LA DOSIS

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

## CONTRAINDICACIONES

- Ninguna (4)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones graves: no comience la administración de HUMIRA si hay una infección activa. Si se presenta una infección, controléla atentamente e interrumpa la administración de HUMIRA si la infección se agrava. (5.1)
- Tumores malignos: se ven con una frecuencia mayor que en los controles y se observan linfomas con una frecuencia mayor que en la población general. (5.2)
- Pueden presentarse anafilaxia o reacciones alérgicas graves. (5.3)
- Reactivación del virus de la hepatitis B: controle a los portadores del virus de la hepatitis B (VHB) durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado. Si se produce la reactivación, interrumpa la administración de HUMIRA y comience una terapia antiviral. (5.4)
- Puede producirse una nueva aparición 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 la aparición o la exacerbación de insuficiencia cardíaca. (5.8)
- Síndrome lupoide: 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 donde se aplicó la inyección, dolor de cabeza y sarpullido. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Abbott Laboratories al 1-800-633-9110 o con la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o al sitio web [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Anakinra: aumento del riesgo de infecciones graves. (5.7, 7.1)
- Vacunas con virus vivos: no deben administrarse junto con HUMIRA. (5.10, 7.2)

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazados: 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 el punto 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES y la Guía sobre medicamentos.

Revisado: 11/2009

## INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIAS

### PRINCIPALES CAMBIOS EFECTUADOS RECIENTEMENTE

#### 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 placa

#### 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 placa
- 2.5 Consideraciones generales para la administración

3	FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y POTENCIA DE LA DOSIS
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 junto con anakinra
5.8	Insuficiencia cardíaca
5.9	Autoinmunidad
5.10	Vacunación
5.11	Inmunosupresión
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia obtenida en estudios clínicos
6.2	Experiencia posterior a la comercialización
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1	Anakinra
7.2	Vacunas con virus vivos
7.3	Metotrexato
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.3	Madres de lactantes
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, disminución 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 placa
15	REFERENCIAS
16	PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO
17	INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES
17.1	Orientación para pacientes
17.2	Instrucciones sobre la técnica de inyección
<b>GUÍA SOBRE MEDICAMENTOS</b>	

\* Las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa sobre la prescripción no se encuentran enumeradas.

## INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

### ADVERTENCIAS:

#### INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con HUMIRA tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves, posibles causantes de hospitalización o muerte. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunodepresores concomitantes, tales como metotrexato o corticosteroides.

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

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa, incluida la reactivación de la tuberculosis latente. Los pacientes con tuberculosis frecuentemente presentaron enfermedades diseminadas o enfermedad extrapulmonar. Los pacientes deben ser evaluados para detectar tuberculosis latente antes de usar HUMIRA y durante la terapia. El tratamiento de una infección latente debe iniciarse antes del uso de HUMIRA.
- Infecciones micóticas invasivas, como histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidosis, aspergilosis, blastomycosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones micóticas invasivas pueden presentar enfermedades diseminadas más que localizadas. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. En pacientes con riesgo de infecciones micóticas invasivas que desarrollen enfermedad generalizada grave, se debe considerar una terapia antimicótica provisional.

- Infecciones bacterianas, virales y otras infecciones causadas por patógenos oportunistas.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con HUMIRA deben ser considerados cuidadosamente antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar atentamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con HUMIRA y después del tratamiento, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar una 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 han informado casos de linfomas y otros tumores malignos, algunos con consecuencias fatales, en niños y adolescentes tratados con inhibidores del TNF, de los cuales HUMIRA es miembro.

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Artritis reumatoide

HUMIRA está indicado para reducir los signos y 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 metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

### 1.2 Artritis idiopática juvenil

HUMIRA está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad o mayores. HUMIRA puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato.

### 1.3 Artritis psoriásica

HUMIRA está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis activa, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica. HUMIRA puede utilizarse solo o en combinación con otros FARME.

### 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 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 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 placa

HUMIRA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa crónica de moderada a severa que sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos adecuadas desde el punto de vista médico. HUMIRA debe administrarse únicamente a pacientes que sean controlados atentamente y que tengan consultas 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 subcutánea.

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

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar con el uso de metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos u otros FARME durante el tratamiento con HUMIRA. En la artritis reumatoide, algunos pacientes que no reciben metotrexato concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de HUMIRA a 40 mg por semana.

### 2.2 Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, según se muestra más adelante. Se puede continuar con el uso de metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o analgésicos durante el tratamiento con HUMIRA.

Pacientes pediátricos (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 libras)	40 mg cada dos semanas (Pluma HUMIRA o jeringa precargada 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 por día de 40 mg 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, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) 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 placa

La dosis recomendada de HUMIRA para pacientes adultos con psoriasis en placa 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 en la psoriasis en placa crónica de moderada a severa durante más de un año.

### 2.5 Consideraciones generales para la administración

HUMIRA está pensado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico. Luego de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes pueden inyectarse ellos mismos HUMIRA si el 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 y decoloración. El producto no debe utilizarse si se observan particulados y decoloraciones. HUMIRA no contiene conservantes. Por lo tanto, se deben desechar todas las porciones no utilizadas 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 jeringa precargada o la Pluma HUMIRA que se inyecten la cantidad completa de la jeringa (0.8 ml) que suministra 40 mg de HUMIRA, según las instrucciones provistas en la Guía sobre medicamentos [consulte la Guía sobre medicamentos (17)].

Se les debe informar a los pacientes (de 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 la Guía sobre medicamentos.

Se deben alternar los lugares donde se coloca la inyección y nunca se debe inyectar en áreas donde la piel esté hipersensible, magullada, enrojecida o endurecida.

## 3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y POTENCIA DE LA DOSIS

### • 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

### 5.1 Infecciones graves

(consulte también el recuadro de Advertencias)

Se han observado casos de infecciones graves y a veces fatales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales o a otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inhibidores del TNF. Entre las infecciones oportunistas, las más comúnmente informadas fueron tuberculosis, histoplasmosis, aspergilosis, candidosis, coccidioidomicosis, listeriosis y neumocistosis. Los pacientes

frecuentemente presentaron enfermedades diseminadas más que localizadas, y a menudo toman inmunodepresores concomitantes, tales como metotrexato o corticosteroides, con HUMIRA.

No se debe iniciar el tratamiento con HUMIRA en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones localizadas. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser considerados antes de iniciar la terapia en pacientes:

- con infección recurrente o crónica;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- que han vivido o viajado en áreas de tuberculosis o micosis endémicas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a las infecciones.

Se han observado casos de reactivación de la tuberculosis o infecciones tuberculosas nuevas en pacientes que recibieron HUMIRA, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los pacientes deben ser evaluados para detectar factores de riesgo para la tuberculosis y deben ser evaluados para detectar infección latente antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA y periódicamente durante el tratamiento.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección tuberculosa latente antes de la terapia con agentes inhibidores del TNF ha reducido el riesgo de la reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Una induración de 5 mm o mayor debe considerarse un resultado positivo en una prueba de sensibilidad a la tuberculina cuando se evalúa si un tratamiento para la tuberculosis latente es necesario antes de iniciar la administración de HUMIRA, aunque el paciente haya recibido previamente la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Se debe considerar una terapia antituberculosa antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA en pacientes que tengan antecedentes de tuberculosis activa o latente para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado, y en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar una tuberculosis latente haya sido negativo pero que presenten factores de riesgo para una infección tuberculosa. Se recomienda una consulta a un médico que se especialice en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si iniciar una terapia antituberculosa es apropiado en un paciente en particular.

Se debe 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 prevalencia de tuberculosis, o que estuvieron en contacto estrecho con una persona que tenía tuberculosis activa.

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

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

En los pacientes que viven o viajan en regiones donde las micosis son endémicas, debe sospecharse infección micótica invasiva si desarrollan una enfermedad generalizada grave. Debe considerarse una terapia antimicótica provisional apropiada 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 antimicótica provisional en estos pacientes debe llevarse a cabo previa consulta con un médico que se especialice en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas, y deben tenerse en cuenta tanto el riesgo de infecciones micóticas severas como los riesgos de la terapia antimicótica.

### 5.2 Tumores malignos

En las partes controladas de los estudios clínicos de algunos agentes inhibidores del TNF, entre ellos HUMIRA, se observaron más casos de tumores malignos en pacientes que recibían estos inhibidores del TNF que en los pacientes de control. Durante las partes controladas de los estudios con HUMIRA en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis en placa, se observaron tumores malignos, además de los linfomas y del cáncer de piel de tipo no melanoma (células basales y células escamosas), con un índice (95% de intervalo de confianza) de 0.6 (0.3, 1.0)/100 pacientes-año entre 3853 pacientes tratados con HUMIRA versus un índice de 0.4 (0.2,1.0)/100 pacientes-año entre 2183 pacientes de control (duración mediana del tratamiento de 5.5 meses para los pacientes tratados con HUMIRA y 3.9 meses para los pacientes tratados con control). El tamaño del

grupo de control y la duración limitada de las partes controladas de los estudios descartan la posibilidad de sacar conclusiones firmes. En las partes de etiqueta abierta controladas y no controladas de los estudios clínicos de HUMIRA, los tumores malignos observados con más frecuencia, además de los linfomas y del cáncer de piel tipo no melanoma, fueron de mama, colon, próstata, pulmón y melanoma. Estos tumores malignos en pacientes tratados con HUMIRA y tratados con control fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado en la población general.<sup>1</sup> Durante las partes controladas de los estudios con HUMIRA en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis en placa, el índice (95% de intervalo de confianza) de cáncer de piel de tipo no melanoma (células basales y células escamosas) fue de 0.9 (0.57, 1.35)/100 pacientes-año entre los pacientes tratados con HUMIRA y 0.3 (0.08, 0.80)/100 pacientes-año entre los pacientes de control. No se conoce el posible rol de la terapia con inhibidores del TNF en el desarrollo de tumores malignos.

Se han informado casos de tumores malignos, algunos con consecuencias fatales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos que recibieron tratamiento con agentes inhibidores del TNF (inicio del tratamiento  $\leq 18$  años de edad), de los cuales HUMIRA es miembro. 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 inmunosupresión, y tumores malignos que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Los tumores malignos se presentaron luego de una mediana de 30 meses de tratamiento (con una variación de entre 1 y 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían agentes inmunodepresores en forma concomitante. Se informó sobre estos casos luego de la comercialización, y estos provienen de una serie de fuentes, entre ellas registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

En las partes controladas de los estudios clínicos de todos los agentes inhibidores del TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibían inhibidores del TNF que en los pacientes de control. En los estudios controlados de pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis en placa, se observaron 2 linfomas entre 3853 pacientes tratados con HUMIRA versus 1 entre 2183 pacientes de control. Al combinar las partes de etiqueta abierta controladas y no controladas de estos estudios clínicos con una duración mediana de aproximadamente 2 años, que incluían 6539 pacientes y más de 16,000 pacientes-año de terapia, el índice observado de linfomas es de aproximadamente 0.11/100 pacientes-año. Esto implica aproximadamente 3 veces más que lo esperado en la población general.<sup>1</sup> Los porcentajes en los estudios clínicos con HUMIRA no pueden compararse con los porcentajes de los estudios clínicos de otros inhibidores del TNF y no pueden predecir los porcentajes observados en una población más numerosa de pacientes. Los pacientes con artritis reumatoide, en especial aquellos que presentan una enfermedad sumamente activa, tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso posterior a la comercialización de inhibidores del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en ausencia de una terapia con un inhibidor del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo de desarrollar leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población en general.

### 5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Según la experiencia posterior a la comercialización, en muy pocos casos se ha informado sobre anafilaxia y edema angioneurótico luego de 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 estudios clínicos con HUMIRA en adultos se observaron, en aproximadamente el 1% de los pacientes, reacciones alérgicas en general como, por ejemplo, sarpullido alérgico, reacción anafiláctica, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no específica y urticaria.

### 5.4 Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de inhibidores del TNF, entre ellos HUMIRA, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con inhibidores del TNF ha tenido consecuencias fatales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibieron otros medicamentos en forma concomitante que inhiben el sistema inmunológico, lo cual puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con inhibidores del TNF, se debe evaluar a los pacientes con riesgo de desarrollar una infección por el VHB para detectar evidencias previas de infección por VHB. Quienes prescriban los medicamentos deben tener precaución al prescribir inhibidores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB y que reciben terapia antiviral junto con terapia con inhibidores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieren tratamiento con inhibidores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de la infección activa por VHB durante todo el tratamiento y

durante varios meses después de terminar el tratamiento. En pacientes que presenten reactivación del VHB, 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 inhibidores del TNF luego de que la reactivación del VHB 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 inhibidores del TNF, incluido HUMIRA, se ha relacionado con casos poco frecuentes de nuevas apariciones o exacerbación de los síntomas clínicos o con evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante. Quienes prescriban los medicamentos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente comienzo.

### 5.6 Reacciones hematológicas

En pocas ocasiones se informó de presencia de pancitopenia, como la anemia aplásica, con el uso de agentes inhibidores del TNF. En casos poco frecuentes se informaron reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia y leucopenia), con la administración de HUMIRA [ver *Reacciones adversas (6)*]. No queda clara la relación causal de estos informes con HUMIRA. 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, magulladuras, 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 junto con anakinra

Se observaron infecciones graves en los estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y otro agente inhibidor del TNF, etanercept, sin ningún beneficio adicional en comparación con etanercept por separado. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con esta terapia combinada, también pueden presentarse toxicidades similares originadas por la combinación de anakinra y otros agentes inhibidores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de HUMIRA y anakinra [ver *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

### 5.8 Insuficiencia cardiaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y nuevas apariciones de ICC por el uso de inhibidores del TNF. También se han observado casos de agudización de la ICC con HUMIRA. No se ha estudiado formalmente a HUMIRA en pacientes con ICC. Sin embargo, se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC en los estudios clínicos de otros inhibidores del TNF. Los médicos deben tener precaución cuando utilicen HUMIRA en pacientes que sufren de insuficiencia cardiaca 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 lupoide. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome lupoide después del tratamiento con HUMIRA [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

### 5.10 Vacunación

En un estudio 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 con virus vivos. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas con virus vivos 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 con virus vivos.

## 5.11 Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los agentes inhibidores del TNF, incluyendo HUMIRA, afecten las defensas del huésped contra infecciones y tumores malignos, ya que el TNF media las inflamaciones y modula las respuestas inmunológicas celulares. En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con HUMIRA, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardada, depresión de los niveles de la inmunoglobulina ni cambio en la enumeración de las células efectoras T y B y células NK, de monocitos o macrófagos o de neutrófilos. No se conoce completamente el impacto del tratamiento con HUMIRA en el desarrollo y curso de los tumores malignos, como tampoco en las infecciones crónicas y/o activas [ver Advertencias y precauciones (5.1, 5.2) y Reacciones adversas (6.1)]. No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de HUMIRA en pacientes con inmunosupresión.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia obtenida en estudios clínicos

Las reacciones adversas más severas fueron [ver Advertencias y precauciones (5)]:

- Infecciones graves
- Reacciones neurológicas
- Tumores malignos

La reacción adversa más común con HUMIRA fueron las reacciones en el lugar donde se aplicó la inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con HUMIRA desarrollaron reacciones en el lugar donde se aplicó la 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 donde se aplicó la 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%), sarpullido (0.3%) y neumonía (0.3%).

Debido a que los estudios 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 más amplia de pacientes en la práctica clínica.

#### Infecciones

En los estudios de artritis reumatoide controlados con placebo, el índice de infecciones fue de 1 por paciente-año en pacientes tratados con HUMIRA y 0.9 por paciente-año en pacientes tratados con placebo. Las infecciones fueron principalmente infecciones en las vías respiratorias superiores, bronquitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo HUMIRA luego de que se resolvió la infección. La incidencia de infecciones graves fue de 0.04 por paciente-año en pacientes tratados con HUMIRA y de 0.02 por paciente-año en pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves observadas incluían neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

#### Tuberculosis e infecciones oportunistas

En estudios clínicos globales en curso y completados que incluyen a más de 13,000 pacientes, el índice general de tuberculosis es de aproximadamente 0.26 por 100 pacientes-año. En más de 4500 pacientes en EE. UU. y Canadá, el índice es de aproximadamente 0.07 cada 100 pacientes-año. Estos estudios incluyen 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. También se han informado casos de infecciones oportunistas en estos estudios clínicos con un índice general de aproximadamente 0.075/100 pacientes-año. Algunos casos de infecciones oportunistas y de tuberculosis han sido fatales [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

#### Tumores malignos

Se observaron más casos de tumores malignos en pacientes tratados con HUMIRA que en los pacientes tratados con control en los estudios clínicos [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

#### Autoanticuerpos

En los estudios 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 anticuerpo antinuclear (ANA) negativos en la línea base desarrollaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3046 tratados con HUMIRA desarrollaron signos clínicos indicativos de nuevo comienzo de síndrome lupoiide. Los pacientes mejoraron luego de la suspensión de la terapia. Ningún paciente desarrolló síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis por lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con HUMIRA en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

#### Inmunogénesis

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 varios 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, los cuales se neutralizaban *in vitro*. Los pacientes tratados con metotrexato concomitante tuvieron un menor índice de desarrollo de anticuerpos que los pacientes con monoterapia de HUMIRA (1% contra 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. En los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas como monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor en los pacientes con anticuerpos positivos que en aquellos con anticuerpos negativos. Se desconoce la inmunogénesis 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 metotrexato en forma concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% que recibió monoterapia con HUMIRA.

En pacientes con espondilitis anquilosante, el índice de desarrollo de anticuerpos al adalimumab en pacientes tratados con HUMIRA fue comparable al de los pacientes con artritis reumatoide. En pacientes con artritis psoriásica, el índice de desarrollo de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con HUMIRA fue comparable al de los pacientes con artritis reumatoide; sin embargo, en pacientes que recibían metotrexato en forma concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con artritis reumatoide. En pacientes con la enfermedad de Crohn, el índice de desarrollo de anticuerpos fue del 2.6%. El índice de inmunogénesis fue del 8% para los pacientes con psoriasis en placa tratados con monoterapia con HUMIRA.

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 análisis. Además, la incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un análisis depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del análisis, la metodología del análisis, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes 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 2468 pacientes, que incluye 2073 expuestos durante 6 meses, 1497 expuestos durante un período superior a un año y 1380 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 promedio de 54 años, 77% eran mujeres, 91% caucásicos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a severa. La mayoría de los pacientes recibieron 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. Los porcentajes de reacciones adversas en pacientes tratados con 40 mg de HUMIRA semanalmente fueron similares a los porcentajes en los pacientes tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas. En el estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas en la extensión de etiqueta abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la porción de doble ciego de un año.

**Tabla 1. Reacciones adversas informadas por  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con HUMIRA durante el período controlado con placebo de los estudios de artritis reumatoide**

	HUMIRA 40 mg subcutáneo Cada dos semanas (N=705)	Placebo (N=690)
Reacciones adversas (término preferido)	Porcentaje	Porcentaje
<b>Respiratorias</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	17	13
Sinusitis	11	9
Síndrome gripal	7	6
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	9	8
Dolor abdominal	7	4
<b>Análisis de laboratorio*</b>		
Análisis de laboratorio anormal	8	7
Hipercolesterolemia	6	4
Hiperlipidemia	7	5
Hematuria	5	4
Aumento de la fosfatasa alcalina	5	3
<b>Otras</b>		
Dolor en el lugar de la inyección	12	12
Dolor de cabeza	12	8
Sarpullido	12	6
Lesión accidental	10	8
Reacción en el lugar de la 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 estudios europeos.

\*\* No incluye eritema o picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón.

#### Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes con una incidencia inferior al 5% en pacientes con artritis reumatoide tratados con HUMIRA fueron:

*El cuerpo en general:* fiebre, infección, dolor en las extremidades, dolor pélvico, sepsis, cirugía, dolor en el tórax, reactivación de tuberculosis.

*Sistema cardiovascular:* arritmia, fibrilación auricular, trastorno cardiovascular, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitación, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia, trastorno vascular.

*Trastorno del colágeno:* síndrome de lupus eritematoso.

*Aparato digestivo:* colecistitis, colelitiasis, esofagitis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

*Sistema endocrino:* trastorno paratiroideo.

*Sistema hémico y linfático:* agranulocitosis, granulocitopenia, leucopenia, reacción similar al linfoma, pancitopenia, policitemia [ver Advertencias y precauciones (5.6)].

*Trastornos metabólicos y de nutrición:* deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

*Sistema musculoesquelético:* artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno articular, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de tendones.

*Neoplasia:* adenoma, carcinomas, como los de mama, gastrointestinales, de piel, urogenitales y otros; linfoma y melanoma.

*Sistema nervioso:* confusión, esclerosis múltiple, parestesia, hematoma subdural, temblores.

*Aparato respiratorio:* asma, broncoespasmo, disnea, trastorno pulmonar, disminución de la función pulmonar, derrame pleural, neumonía.

*Piel y apéndices:* celulitis, erisipelas, herpes zóster.

*De los sentidos:* catarata.

*Trombosis:* trombosis en la pierna.

*Aparato urogenital:* cistitis, cálculo renal, trastornos menstruales, pielonefritis.

#### Estudios clínicos sobre artritis idiopática juvenil

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

[ver Advertencias y precauciones (5) y otras secciones en Reacciones adversas (6)]. En los párrafos a continuación 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 artritis idiopática juvenil 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 de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster.

Un total de 45% de los niños presentó una infección mientras recibía HUMIRA con o sin un MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones informadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) generalmente fueron similares a las observadas comúnmente en poblaciones de pacientes ambulatorios con AIJ. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con HUMIRA fueron dolor en el lugar de la inyección y reacción en el lugar de la inyección (19% y 16%, respectivamente). Una reacción adversa 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, que incluyeron principalmente reacciones de hipersensibilidad alérgicas localizadas y sarpullido alérgico.

Se observaron aumentos leves a moderados aislados de las aminotransferasas hepáticas (ALT más comúnmente que AST) en niños con artritis idiopática juvenil expuestos a HUMIRA solo. Los aumentos en las pruebas de función hepática (LFT) fueron más frecuentes entre los niños tratados con la combinación de HUMIRA y MTX. En general, estos aumentos no produjeron la suspensión del tratamiento con HUMIRA.

En el estudio de artritis idiopática juvenil, el 10% de los pacientes tratados con HUMIRA que tuvieron anticuerpos anti-dsADN negativos en línea base desarrollaron títulos positivos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente desarrolló signos clínicos de autoinmunidad durante el estudio 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 del espectro 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 en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de etiqueta abierta, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide, Estudios RA-I a IV de HUMIRA. En los estudios clínicos de pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, se observaron aumentos de las aminotransferasas (ALT fue más común que AST) en una mayor proporción en pacientes que recibieron HUMIRA que en los de control, tanto cuando HUMIRA se administró como monoterapia como cuando se usó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de los aumentos observados en ALT y AST fueron de 1.5 a 3 veces el límite superior del espectro normal. En términos generales, los pacientes que tuvieron aumentos de ALT y AST fueron asintomáticos y las anomalías disminuyeron o se resolvieron mediante la continuación o suspensión de HUMIRA, o mediante la modificación de los medicamentos concomitantes.

#### 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 extensión de etiqueta abierta. El perfil de seguridad para los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

#### 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 de etiqueta abierta. El perfil de seguridad para los pacientes con psoriasis en placa tratados con HUMIRA fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placa, los pacientes tratados con HUMIRA tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los pacientes de control (3% vs. 1%).

Se observaron aumentos de las aminotransferasas (ALT fue más común que AST) en una mayor proporción de pacientes que recibieron HUMIRA que de pacientes de control. La mayoría de los aumentos observados en ALT y AST fueron de 1.5 a 3 veces el límite superior del espectro normal. En general, los pacientes que tuvieron aumentos de ALT y AST fueron asintomáticos y la mayoría de las anomalías disminuyeron o se resolvieron mediante la continuación o suspensión de HUMIRA.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

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

*Reacciones hematológicas:* trombocitopenia [ver Advertencias y precauciones (5.6)]

*Reacciones de hipersensibilidad:* anafilaxia, edema angioneurótico [ver Advertencias y precauciones (5.3)]

*Trastornos respiratorios:* enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar

*Reacciones cutáneas:* vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, incluyendo pustulosa y palmoplantar)

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Anakinra

La administración concomitante de anakinra, un antagonista de la interleucina-1, y otro agente inhibidor del TNF se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones graves, un aumento del riesgo de neutropenia y no se obtuvieron beneficios adicionales en comparación con estos productos médicos por separado. Por lo tanto, la combinación de anakinra con otros agentes inhibidores del TNF, incluyendo HUMIRA, también puede dar como resultado toxicidades similares [ver Advertencias y precauciones (5.7)].

### 7.2 Vacunas con virus vivos

No se deben administrar vacunas con virus vivos en forma concomitante con HUMIRA [ver Advertencias y precauciones (5.10)].

### 7.3 Metotrexato

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

## 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 en forma subcutánea de metotrexato semanalmente, o 373 veces el AUC en seres humanos cuando se administraban 40 mg en forma subcutánea sin metotrexato) 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 sugiere a los médicos que registren a sus pacientes llamando al 1-877-311-8972.

### 8.3 Madres de lactantes

No se sabe si se excreta adalimumab en la leche humana o si se absorbe en forma sistémica luego de ingerirlo. Debido a que muchos fármacos y las inmunoglobulinas se excretan por la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves 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.

#### Artritis idiopática juvenil

En el estudio de artritis idiopática juvenil, se demostró que HUMIRA reduce los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes de 4 a 17 años de edad [ver Estudios clínicos (14.2)]. No se ha estudiado HUMIRA 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 generalmente fue similar a la observada en adultos con ciertas excepciones [ver Reacciones adversas (6.1)].

## 8.5 Uso geriátrico

Un total de 519 pacientes de 65 años de edad y más con artritis reumatoide, entre ellos 107 pacientes de 75 años y más, recibieron HUMIRA en los 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 estudios clínicos, se han administrado dosis de hasta 10 mg/kg a pacientes 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. El adalimumab se produce mediante la tecnología de ADN recombinante en un programa de expresión de células mamíferas y se purifica mediante un proceso que comprende pasos de inactivación viral específica y de eliminación. Consta de 1330 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 (la Pluma HUMIRA) o en dosis únicas 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 debe agregar 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 debe agregar 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 de la superficie celular p55 y p75. El adalimumab también destruye las células de expresión del TNF de la superficie *in vitro* en presencia de complementos. El adalimumab no se liga a la linfoxina (TNF-beta) ni la inactiva. El TNF es una citocina natural que participa en las respuestas inmunológicas e inflamatorias normales. Se hallan niveles altos de TNF en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, incluidos pacientes con artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, y cumplen un rol importante en la inflamación patológica y en la destrucción de las articulaciones que constituyen características distintivas de estas enfermedades. También se observan mayores niveles de TNF en las placas de psoriasis (Ps). En la psoriasis en placa, el tratamiento con HUMIRA puede reducir el espesor y la infiltración epidérmica 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<sub>50</sub> de 1-2 X 10<sup>-10</sup>M).

### 12.2 Farmacodinámica

Después del tratamiento con HUMIRA, se observó una disminución en los niveles de los reactantes en la inflamación de fase aguda (proteína C reactiva [CRP] y en la tasa de eritrosedimentación [ESR]) y de citocinas en suero (IL-6) comparados con los de línea base 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 ( $C_{\max}$ ) y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ( $T_{\max}$ ) fueron de  $4.7 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$  y  $131 \pm 56$  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 (AR) se determinó en varios estudios con dosis endovenosas de entre 0.25 y 10 mg/kg. El volumen de distribución ( $V_{\text{ss}}$ ) 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, que 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 los pacientes en suero.

En pacientes con AR que recibieron 40 mg de HUMIRA cada dos semanas, se observaron concentraciones valle 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 metotrexato (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 AR. Los niveles valle medios de adalimumab en suero en estado estable 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 valle 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 AR tratados con la misma dosis.

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

En pacientes con la 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 valle medios de adalimumab en suero 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 valle medios en estado estable de aproximadamente  $7 \mu\text{g/ml}$  en pacientes con la enfermedad de Crohn luego de recibir una dosis de mantenimiento de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas.

En los pacientes con psoriasis en placa, la concentración valle promedio en estado estable 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 AR 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 AR que recibían dosis menores que la recomendada y en pacientes con AR 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 de adalimumab similar.

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

En pacientes con artritis idiopática juvenil (4 a 17 años), las concentraciones valle medias de adalimumab en suero en estado estable para pacientes con peso <30 kg que recibieron 20 mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con metotrexato concomitante fueron de  $6.8 \mu\text{g/ml}$  y  $10.9 \mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Las concentraciones valle medias de adalimumab en suero en estado estable para pacientes con peso  $\geq 30$  kg que recibieron 40 mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con metotrexato 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, disminución 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 análisis 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  $\geq 18$  años con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (Colegio Estadounidense de Reumatología, ACR). Los pacientes tenían por lo menos 6 articulaciones inflamadas y 9 hipersensibles. Se administró HUMIRA en forma subcutánea junto con metotrexato (MTX) (de 12.5 a 25 mg, estudios RA-I, RA-III y RA-V) o como monoterapia (estudios RA-II y RA-V) o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (estudio RA-IV).

En el estudio RA-I, se evaluaron 271 pacientes cuyo tratamiento había fracasado con por lo menos uno pero no más de cuatro FARME 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 FARME. Se administraron dosis de placebo, 20 ó 40 mg de HUMIRA como monoterapia cada dos semanas o semanalmente 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 ó 20 mg de HUMIRA semanalmente durante hasta 52 semanas. El estudio RA-III tuvo un criterio principal de valoración adicional después de 52 semanas de la inhibición de la progresión de la enfermedad (según lo detectado por los resultados de las radiografías). Al finalizar las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión de etiqueta 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 que no habían tenido tratamiento previo con los FARME o se les permitió permanecer con el tratamiento reumatológico preexistente, siempre y cuando dicho tratamiento se mantuviera estable durante un mínimo de 28 días. Los pacientes fueron asignados al azar a 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  $\geq 18$  años de edad y no habían recibido tratamiento con MTX. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 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 metotrexato (24 y 52 semanas)	
	Placebo N=110	HUMIRA 40 mg cada dos semanas N=113	HUMIRA 40 mg semanalmente N=103	Placebo/MTX N=200	HUMIRA/MTX 40 mg cada dos semanas N=207
<b>ACR20</b>					
Mes 6	19%	46%*	53%*	30%	63%*
Mes 12	NA	NA	NA	24%	59%*
<b>ACR50</b>					
Mes 6	8%	22%*	35%*	10%	39%*
Mes 12	NA	NA	NA	10%	42%*
<b>ACR70</b>					
Mes 6	2%	12%*	18%*	3%	21%*
Mes 12	NA	NA	NA	5%	23%*

\*  $p < 0.01$ , 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 (EOW) 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 porción de etiqueta 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 <sup>a</sup> N=113		Placebo/MTX N=200		HUMIRA <sup>a</sup> /MTX N=207	
	Línea base	Sem. 26	Línea base	Sem. 26	Línea base	Sem. 24	Línea base	Sem. 24
Cantidad de articulaciones hipersensibles (0-68)	35	26	31	16*	26	15	24	8*
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	19	16	18	10*	17	11	18	5*
Evaluación global del médico <sup>b</sup>	7.0	6.1	6.6	3.7*	6.3	3.5	6.5	2.0*
Evaluación global del paciente <sup>b</sup>	7.5	6.3	7.5	4.5*	5.4	3.9	5.2	2.0*
Dolor <sup>b</sup>	7.3	6.1	7.3	4.1*	6.0	3.8	5.8	2.1*
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>c</sup>	2.0	1.9	1.9	1.5*	1.5	1.3	1.5	0.8*
CRP (mg/dl)	3.9	4.3	4.6	1.8*	1.0	0.9	1.0	0.4*

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

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

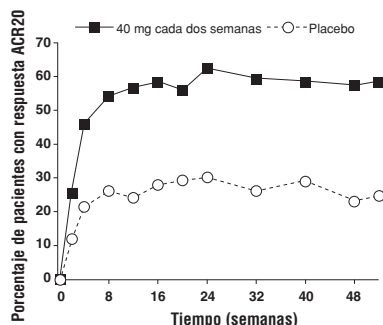
<sup>c</sup> Índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ, Health Assessment Questionnaire); 0 = mejor, 3 = peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener su higiene y realizar actividades cotidianas

\* p<0.001, HUMIRA vs. placebo, basado en la diferencia media con respecto a la línea base

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 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 FARME.

En el estudio RA-V con pacientes naive al tratamiento con MTX con artritis reumatoide de reciente comienzo, 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 (ver Tabla 4).

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

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

<sup>a</sup> Se define a la respuesta clínica importante como el alcanzar una respuesta ACR70 durante un período continuo de seis meses

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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 el Puntaje total de Sharp (TSS) y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje de estrechamiento del espacio articular (JSN) en el mes 12 comparado con la línea base. En la línea base, el TSS mediano fue de aproximadamente 55 en los grupos de placebo y 40 mg cada dos semanas. La Tabla 5 presenta 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. Cambios radiográficos medios 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**
Puntaje total de Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001
Puntaje de erosión	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
Puntaje 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 log rank

En la extensión de etiqueta 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 con radiografías a los 5 años. Los pacientes tuvieron inhibición continua del daño estructural con un 50% que no mostró 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, el puntaje 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 (ver Tabla 6).

**Tabla 6. Cambio radiográfico medio\* en el estudio RA-V**

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

\* medio (95% de intervalo de confianza)

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

<sup>b</sup> p<0.01, para HUMIRA/MTX vs. HUMIRA en la semana 52

#### Respuesta de la función física

En los estudios RA-I a 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 la línea base hasta el final del estudio, y una mejora significativamente mayor que la del placebo en los resultados de salud evaluados mediante el Formulario de salud resumido (SF 36). Se observó una mejora tanto en el Resumen del Componente Físico (PCS) como en el Resumen del Componente Mental (MCS).

En el estudio RA-III, la mejora media (CI de 95%) en el HAQ-DI con respecto a la línea base en la semana 52 fue de 0.60 (0.55, 0.65) para los pacientes tratados con HUMIRA y de 0.25 (0.17, 0.33) para los pacientes tratados con placebo/MTX (p<0.001). Sesenta y tres por ciento de los pacientes tratados con HUMIRA lograron una mejora de 0.5 o mayor en el HAQ-DI en la semana 52 en la porción de doble ciego del estudio. El ochenta y dos por ciento de estos pacientes mantuvieron esa mejora hasta la semana 104 y una proporción similar de pacientes mantuvo esta respuesta hasta la semana 260 (5 años) del tratamiento de etiqueta abierta. Se mantuvo la mejora media en el SF-36 hasta el final de la medición en la semana 156 (3 años).

En el estudio RA-V, el HAQ-DI y el componente físico del SF-36 mostraron una mayor mejora (p<0.001) para el grupo de terapia combinada 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 evaluaron la eficacia y la seguridad de HUMIRA en un estudio multicéntrico, aleatorio, con supresión, de doble ciego, con grupo paralelo en 171 niños (4 a 17 años de edad) con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular. En el estudio, los pacientes se estratificaron en dos grupos: tratados con MTX o no tratados con MTX. Todos los pacientes debían mostrar signos de enfermedad moderada o severa activa a pesar de haber recibido un tratamiento previo con AINE, analgésicos, corticosteroides o FARME. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con algún FARME biológico fueron excluidos del estudio.

El estudio incluyó cuatro fases: una fase de introducción de etiqueta abierta (OL-LI; 16 semanas), una fase de supresión, aleatoria, de doble ciego (DB; 32 semanas), una fase de extensión, de etiqueta abierta (OLE-BSA; hasta 136 semanas) y una fase de etiqueta abierta con dosis fija (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/m<sup>2</sup> hasta una dosis corporal total máxima de 40 mg en forma subcutánea (SC) cada dos semanas. En la fase OLE-FD, los pacientes fueron tratados con 20 mg de HUMIRA 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 se mantuvieron con dosis estables de AINE y/o prednisona (≤0.2 mg/kg/día o 10 mg/día como máximo).

Los pacientes que demostraron una respuesta ACR 30 pediátrica al final de la fase OL-LI se asignaron aleatoriamente a la fase de doble ciego (DB) del estudio y recibieron HUMIRA o placebo cada dos semanas durante 32 semanas o hasta la exacerbación de la enfermedad. La exacerbación de la enfermedad se definió como el agravamiento de ≥30% con respecto a la línea base 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 la exacerbación de la enfermedad durante la fase DB, los pacientes fueron tratados en la fase de extensión, de etiqueta 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 término de la fase OL-LI de 16 semanas, el 94% de los pacientes en el estrato de MTX y el 74% de los pacientes en el estrato que no tenía MTX tuvieron respuestas ACR 30 pediátricas. En la fase DB, considerablemente menos pacientes que recibieron HUMIRA presentaron exacerbación de la enfermedad comparado con placebo, ambos sin MTX (43% vs. 71%) y con MTX (37% vs. 65%). La mayoría de los pacientes tratados con HUMIRA siguieron mostrando respuestas ACR 30/50/70 pediátricas en la semana 48 comparados con los pacientes tratados con placebo.

Las respuestas ACR pediátricas se mantuvieron durante dos años en la fase OLE en pacientes que recibieron HUMIRA durante todo el estudio.

#### 14.3 Artritis psoriásica

Se evaluaron 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 extensión de etiqueta abierta, en el cual se administraban 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 inflamadas y >3 articulaciones hipersensibles) que habían tenido una respuesta inadecuada a la terapia con AINE en una de las siguientes formas: (1) compromiso interfalángico distal (DIP, por su sigla en inglés) (N=23); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de psoriasis en placa) (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 del estudio.

Comparado con el placebo, el tratamiento con HUMIRA produjo mejoras en las mediciones de la actividad de la enfermedad (ver 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 continuo, de etiqueta abierta. Se observaron respuestas similares en pacientes con cada uno de los subtipos de artritis psoriásica, aunque se inscribieron pocos pacientes con los subtipos de artritis mutilans y tipo espondilitis anquilosante. Las respuestas fueron similares en pacientes que recibieron o no recibieron la terapia concomitante con MTX en la línea base.

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 de psoriasis (PASI). A las 24 semanas, las proporciones de los pacientes que alcanzaron una mejora del 75% ó 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 del 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 concomitante con MTX en la línea base.

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

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

\* p<0.001 para todas las comparaciones entre 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	
	Línea base	24 semanas	Línea base	24 semanas
Cantidad de articulaciones hipersensibles <sup>a</sup>	23.0	17.0	20.0	5.0
Cantidad de articulaciones inflamadas <sup>b</sup>	11.0	9.0	11.0	3.0
Evaluación global del médico <sup>c</sup>	53.0	49.0	55.0	16.0
Evaluación global del paciente <sup>c</sup>	49.5	49.0	48.0	20.0
Dolor <sup>c</sup>	49.0	49.0	54.0	20.0
Índice de discapacidad (HAQ) <sup>d</sup>	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP (mg/dl) <sup>e</sup>	0.8	0.7	0.8	0.2

\* p<0.001 para las comparaciones de HUMIRA vs. placebo basadas en los cambios medianos

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

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

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

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

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

Se observaron resultados similares en un estudio adicional de 12 semanas en 100 pacientes con artritis psoriásica de moderada a severa que tuvieron una respuesta subóptima a la terapia con FARME, lo cual se manifestaba por  $\geq 3$  articulaciones hipersensibles y  $\geq 3$  inflamadas en el momento de la inscripción.

#### Respuesta radiográfica

Se evaluaron los cambios radiográficos en los estudios de artritis psoriásica. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies en la línea base y en la semana 24 durante el período de doble ciego cuando los pacientes estaban recibiendo HUMIRA o placebo y en la semana 48 cuando todos los pacientes recibieron HUMIRA durante el período de etiqueta abierta. Los lectores de las radiografías, que no conocían el grupo de tratamiento, y con el fin de evaluarlas, utilizaron el Puntaje total de Sharp modificado (mTSS), que incluía articulaciones interfalángicas distales (es decir, diferente del Puntaje total de Sharp [TSS] utilizado para la artritis reumatoide).

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

**Tabla 9. Cambio en Puntaje total de Sharp modificado en artritis psoriásica**

	Placebo N=141	HUMIRA N=133	
	Semana 24	Semana 24	Semana 48
Valores medios de la línea base	22.1	23.4	23.4
Cambio medio $\pm$ SD	0.9 $\pm$ 3.1	-0.1 $\pm$ 1.7	-0.2 $\pm$ 4.9*

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

#### 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 el Formulario de salud resumido SF-36. Los pacientes tratados con 40 mg de HUMIRA cada dos semanas mostraron una mejora más importante con respecto a la línea base en el puntaje del HAQ-DI (disminuciones medias del 47% y del 49% en las semanas 12 y 24, respectivamente), en comparación con los pacientes que recibieron placebo (disminuciones medias del 1% y del 3% en las semanas 12 y 24, respectivamente). En las semanas 12 y 24, los pacientes tratados con HUMIRA mostraron una mejora más importante con respecto a la línea base en el puntaje del Resumen del Componente Físico SF-36, comparados con los pacientes que recibieron placebo. No se observó un empeoramiento en el puntaje del Resumen del Componente Mental SF-36. La mejora en la función física de acuerdo con lo observado en el HAQ-DI se mantuvo durante hasta 84 semanas en la porción de etiqueta abierta del estudio.

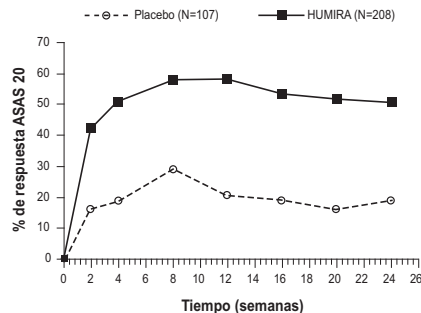
#### 14.4 Espondilitis anquilosante

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas en 315 pacientes adultos en un estudio aleatorio, de doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa que habían tenido una respuesta inadecuada a los glucocorticoides, AINE, analgésicos, metotrexato o sulfasalazina. Se definió a la EA activa como aquellos pacientes que satisficieron al menos dos de los siguientes tres criterios: (1) un puntaje en el índice de actividad de Bath de la espondilitis anquilosante (BASDAI) de  $\geq 4$  cm, (2) un puntaje en la escala análoga visual (VAS) para el dolor de espalda total de  $\geq 40$  mm y (3) rigidez matinal  $\geq 1$  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 y se mantuvieron hasta las 24 semanas, según se muestra en la Figura 2 y la Tabla 10.

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

**Figura 2. Respuestas 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 el período de etiqueta abierta durante hasta 52 semanas.

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

**Tabla 10. Componentes de la actividad de la espondilitis anquilosante**

	Placebo N=107		HUMIRA N=208	
	Valores medios de la línea base	Valores medios de semana 24	Valores medios de la línea base	Valores medios de semana 24
Criterios de respuesta ASAS 20a*				
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente <sup>a,b</sup>	65	60	63	38
Dolor de espalda total*	67	58	65	37
Inflamación <sup>b,c</sup>	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI <sup>c,*</sup>	56	51	52	34
Puntaje BASDAI <sup>d,*</sup>	6.3	5.5	6.3	3.7
Puntaje BASMI <sup>e</sup>	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 <sup>f,*</sup>	2.2	2.0	1.8	0.6

<sup>a</sup> Porcentaje de pacientes con al menos una mejora del 20% y de 10 unidades, medida en la escala análoga visual (VAS) donde 0 = "ninguna" y 100 = "severa"

<sup>b</sup> Promedio de las preguntas 5 y 6 de BASDAI (definido en 'd')

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

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

<sup>e</sup> Índice de metrología de Bath de la espondilitis anquilosante

<sup>f</sup> 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 a la línea base en el puntaje del Cuestionario de calidad de vida sobre la espondilitis anquilosante (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL) (-3.6 vs. -1.1) y en el puntaje del Resumen del componente físico (PCS, por su sigla en inglés) del Formulario de salud resumido (SF-36) (7.4 vs. 1.9), en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 24.

#### 14.5 Enfermedad de Crohn

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de dosis múltiples de HUMIRA en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa (Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI)  $\geq$  220 y  $\leq$  450) en estudios aleatorios, de doble ciego y 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 un CDAI <150) en dos estudios. En el estudio CD-I, 299 pacientes naive al inhibidor del TNF fueron asignados al azar a uno de cuatro grupos de tratamiento: el grupo tratado con placebo recibió placebo en las semanas 0 y 2, el grupo tratado con dosis de 160/80 recibió 160 mg de HUMIRA en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, el grupo tratado con dosis de 80/40 recibió 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, y el grupo tratado con dosis de 40/20 recibió 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la semana 4.

En el segundo estudio de inducción, el estudio CD-II, 325 pacientes que habían dejado de responder al tratamiento con infliximab o que eran intolerantes a dicho fármaco fueron seleccionados al azar para recibir o una dosis de 160 mg de HUMIRA en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, o placebo en las semanas 0 y 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la semana 4.

El mantenimiento de la remisión clínica se evaluó en el estudio CD-III. En este estudio, 854 pacientes con enfermedad activa recibieron 80 mg de HUMIRA durante el período de etiqueta abierta 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  $\geq$ 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 160/80 mg de HUMIRA alcanzaron la inducción de la remisión clínica comparado con los pacientes tratados con placebo en la semana 4, independientemente de si los pacientes eran naive al inhibidor del TNF (CD-I), o si habían dejado de tener una respuesta al infliximab o eran intolerantes a este fármaco (CD-II) (ver 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 por pares de HUMIRA vs. placebo

\*\*  $p < 0.01$  para comparación de proporciones por pares de HUMIRA vs. placebo

#### 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, proporciones mayores de pacientes que habían alcanzado una respuesta clínica en la semana 4 alcanzaron la remisión clínica en el grupo de mantenimiento que recibía la dosis de 40 mg de HUMIRA cada dos semanas, comparado con los pacientes del grupo de mantenimiento que recibían placebo (ver Tabla 12). El grupo que recibía terapia con HUMIRA semanalmente no demostró índices de remisión significativamente mayores, comparado con el grupo que recibía HUMIRA cada dos semanas.

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

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

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 comparaciones de proporciones por pares de HUMIRA vs. placebo

De los pacientes con respuesta en la semana 4 que alcanzaron la remisión clínica durante el estudio, los pacientes del grupo de mantenimiento que recibía HUMIRA cada dos semanas mantuvieron la remisión durante un período de tiempo más prolongado que el grupo de mantenimiento que recibía placebo. Entre los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica antes de la semana 12, la continuación de la terapia con posterioridad a la semana 12 no produjo significativamente más respuestas.

#### 14.6 Psoriasis en placa

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de HUMIRA en estudios aleatorios, de doble ciego, controlados con placebo en 1696 pacientes adultos con psoriasis en placa crónica de moderada a severa que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

El estudio Ps-I evaluó a 1212 pacientes con psoriasis en placa crónica con un compromiso del área de superficie corporal (BSA)  $\geq 10\%$ , una Evaluación global del médico (PGA) de gravedad de la enfermedad por lo menos moderada, y un Índice de gravedad y área afectada de psoriasis (PASI)  $\geq 12$  dentro de tres períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron placebo o HUMIRA en una dosis inicial de 80 mg en la semana 0, seguida de una dosis de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1. Después de 16 semanas de terapia, los pacientes que lograron al menos una respuesta PASI 75 en la semana 16, definida como una mejora en el puntaje PASI de al menos el 75% con respecto a la línea base, ingresaron al período B y recibieron 40 mg de HUMIRA de etiqueta abierta cada dos semanas. Después de 17 semanas de terapia de etiqueta abierta, los pacientes que mantuvieron al menos una respuesta PASI 75 en la semana 33 y que fueron originalmente asignados al azar a la terapia activa en el período A fueron reasignados al azar en el período C para recibir 40 mg de HUMIRA cada dos semanas o placebo durante 19 semanas adicionales. En todos los grupos de tratamiento, el puntaje PASI medio de línea base fue de 19 y el puntaje de Evaluación global del médico de línea base osciló entre “moderado” (53%), “severo” (41%) y “muy severo” (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 placa crónica con un compromiso del BSA  $\geq 10\%$  y un PASI  $\geq 12$ . 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 el puntaje PASI medio de línea base fue de 21 y el puntaje PGA de línea base osciló entre “moderado” (41%), “severo” (51%) y “muy severo” (8%).

Los estudios Ps-I y II evaluaron la proporción de pacientes que obtuvieron un puntaje de “sin signos” de la enfermedad o enfermedad “mínima” en la escala PGA de 6 puntos y la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción del puntaje PASI de al menos el 75% (PASI 75) con respecto a la línea base en la semana 16 (ver Tablas 13 y 14).

Además, el estudio Ps-I evaluó la proporción de pacientes que mantuvieron un puntaje PGA de “sin signos” de la enfermedad o enfermedad “mínima” 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
<b>PGA: sin signos o mínima*</b>	506 (62%)	17 (4%)
<b>PASI 75</b>	578 (71%)	26 (7%)

\* Sin signos = sin elevación de placas, sin escamas, con o sin hiperpigmentación o coloración roja o rosa difusa  
Mínima = 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
<b>PGA: sin signos o mínima*</b>	70 (71%)	5 (10%)
<b>PASI 75</b>	77 (78%)	9 (19%)

\* Sin signos = sin elevación de placas, sin escamas, con o sin hiperpigmentación o coloración roja o rosa difusa  
Mínima = 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 reasignados al azar 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 reasignados al azar a placebo tomando como base el mantenimiento del puntaje PGA de enfermedad “sin signos” o “mínima” (68% vs. 28%) o un PASI 75 (79% vs. 43%).

## 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 almohadillas impregnadas de alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja contiene una pluma que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml monodosis 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: envase para el inicio del tratamiento de la enfermedad de Crohn

HUMIRA se entrega en un envase que contiene 6 almohadillas impregnadas de alcohol y 6 bandejas de dosis (envase para el inicio del tratamiento de la enfermedad de Crohn). Cada bandeja contiene una pluma que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml monodosis 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: envase para el inicio del tratamiento de la psoriasis

HUMIRA se entrega en un envase que contiene 4 almohadillas impregnadas de alcohol y 4 bandejas de dosis (envase para el inicio del tratamiento de la psoriasis). Cada bandeja contiene una pluma que incluye una jeringa de vidrio precargada de 1 ml monodosis 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 almohadillas impregnadas de alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja contiene 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. El número NDC es 0074-3799-02.

### • Envase con jeringa precargada pediátrica: 20 mg

HUMIRA se suministra, solo para uso pediátrico, en un envase que contiene dos almohadillas impregnadas de alcohol y dos bandejas de dosis. Cada bandeja contiene 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. El número NDC es 0074-9374-02.

### • Almacenamiento y estabilidad

No lo utilice luego de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La solución de HUMIRA debe refrigerarse a una temperatura de 2 a 8 °C (36 a 46 °F). NO LA CONGELE. Proteja la jeringa precargada contra la exposición a la luz. Guárdela en el envase original hasta el momento de la administración.

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES

Consulte la Guía sobre medicamentos (17)

### 17.1 Orientación para pacientes

Se les debe informar a los pacientes sobre los posibles riesgos y beneficios de HUMIRA. Los médicos deben indicar a sus pacientes que lean la Guía sobre medicamentos antes de comenzar la terapia con HUMIRA y que vuelvan a leerla cada vez que se renueva la receta.

#### • Inmunosupresión

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

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 recomendar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si experimentan síntomas de reacciones alérgicas severas. Informe a los pacientes que son sensibles al látex que el protector de la aguja de la jeringa precargada contiene látex.

#### • Otras enfermedades

Recomiende a los pacientes que informen sobre cualquier signo de una nueva enfermedad o de agudización de una enfermedad preexistente, como por ejemplo, enfermedades cardíacas o neurológicas, o trastornos autoinmunes. Recomiende a los pacientes que informen sobre cualquier síntoma que sugiera una citopenia, tales como magulladuras, sangrado o fiebre persistente.

## 17.2 Instrucciones sobre la técnica de inyección

La primera inyección debe colocarse bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado. Si un paciente o cuidador administran la inyección de HUMIRA, estos deben recibir instrucciones sobre las técnicas para aplicarla y se debe evaluar su capacidad para colocar inyecciones subcutáneas a fin de garantizar la correcta administración de HUMIRA [consulte la *Guía sobre medicamentos (17)*].

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

## GUÍA SOBRE MEDICAMENTOS

# GUÍA SOBRE MEDICAMENTOS HUMIRA® (adalimumab)

Lea la Guía sobre medicamentos que se brinda con HUMIRA antes de comenzar a usar el medicamento y cada vez que repita la receta. Puede haber información nueva. Esta Guía sobre medicamentos no reemplaza las consultas con su médico sobre su enfermedad o sobre el tratamiento con HUMIRA.

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

HUMIRA es un medicamento que afecta el sistema inmunológico. HUMIRA puede reducir la capacidad del sistema inmunológico de combatir infecciones. **Se han registrado infecciones graves en pacientes que recibieron HUMIRA. Entre estas infecciones, se encuentran la TB (tuberculosis) e infecciones producidas por virus, hongos o bacterias que se han diseminado por todo el cuerpo. Estas infecciones han causado la muerte de algunos pacientes.**

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

### Antes de comenzar a usar HUMIRA, informe a su médico si:

- considera que tiene una infección. No debe usar HUMIRA si tiene algún tipo de infección.
- está recibiendo tratamiento para una infección.
- presenta signos de una infección, como fiebre, tos o síntomas similares a los de la gripe.
- tiene llagas o cortes abiertos en el cuerpo.
- contrae muchas infecciones o tiene infecciones recurrentes.
- tiene diabetes.
- tiene TB o estuvo en contacto estrecho con alguien que la tiene.
- nació, vivió o viajó a países donde existe un riesgo mayor de contraer TB. Consulte a su médico si no está seguro.
- vive o vivió en ciertas partes del país (como en los valles de Ohio y el río Mississippi) donde hay un mayor riesgo de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Si no sabe si ha vivido en una zona donde es común la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, consulte a su médico.
- tiene o ha tenido hepatitis B.
- usa el medicamento Kineret (anakinra). Las probabilidades de contraer infecciones graves o de tener un recuento bajo de glóbulos blancos son mayores cuando se usa HUMIRA con Kineret.
- va a someterse a una operación quirúrgica programada de importancia.

**Después de comenzar a usar HUMIRA, llame a su médico de inmediato** si contrae una infección, o presenta cualquier signo de infección, entre ellos:

- fiebre
- cansancio extremo
- tos
- síntomas similares a la gripe

Ref.: 03-A256-R20

Rev. noviembre de 2009

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

64C-307113 MASTER



64C-307114

- enrojecimiento, calor o dolor en la piel
- llagas o cortes abiertos en el cuerpo

Al recibir HUMIRA, es posible que usted sea más propenso a contraer infecciones o a que las infecciones existentes se agraven.

#### Ciertos tipos de cáncer.

- Ha habido casos de ciertos tipos poco comunes de cáncer en pacientes niños y adolescentes que usan agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).
- En los niños y los adultos que usan medicamentos inhibidores del TNF, incluido HUMIRA, puede aumentar la probabilidad de contraer linfomas u otros tipos de cáncer.
- Algunos pacientes que usan HUMIRA desarrollaron un tipo de cáncer llamado cáncer de piel de tipo no melanoma (cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel), que por lo general no representa un riesgo para la vida si se lo trata. Infórmele a su médico si tiene una protuberancia o una llaga abierta que no cicatriza.
- Los pacientes con AR, especialmente AR más grave, pueden tener una probabilidad mayor de contraer un tipo de cáncer llamado linfoma.

Consulte la sección “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HUMIRA?” a continuación si desea obtener más información.

#### ¿Qué es HUMIRA?

HUMIRA es un medicamento llamado inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). HUMIRA se usa en adultos o en niños (según se indica) para:

- Reducir los signos y síntomas de:
  - **artritis reumatoide (AR) de moderada a severa** en adultos. HUMIRA puede utilizarse solo, con metotrexato o con ciertos medicamentos determinados. HUMIRA puede prevenir un daño mayor de los huesos y articulaciones y puede ayudar a mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias.
  - **artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular de moderada a severa** en niños de 4 años o más. HUMIRA puede utilizarse solo, con metotrexato o con ciertos medicamentos determinados.
  - **artritis psoriásica (PsA)**. HUMIRA puede utilizarse solo o con ciertos medicamentos determinados. HUMIRA puede prevenir un daño mayor de los huesos y articulaciones y puede ayudar a mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias.
  - **espondilitis anquilosante (EA)**
  - **enfermedad de Crohn (CD)** de moderada a severa en adultos que no han respondido bien a otros tratamientos.
- **Tratar la psoriasis en placa (Ps) crónica (que dura mucho tiempo) de moderada a severa** en adultos que tienen la enfermedad en muchas partes de su cuerpo y que pueden beneficiarse del uso de inyecciones o pastillas (terapia sistémica) o de la fototerapia (tratamiento que utiliza luz ultravioleta sola o con pastillas).

Las personas con estas enfermedades tienen un exceso de una proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF), en las áreas afectadas del cuerpo. HUMIRA puede bloquear los efectos negativos del TNF en esas partes afectadas, pero también puede reducir la capacidad del sistema inmunológico de combatir infecciones. Consulte las secciones “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HUMIRA?” y “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HUMIRA?”.

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

Antes de comenzar el tratamiento con HUMIRA, infórmele a su médico sobre todas sus afecciones, entre ellas si:

- tiene una infección. Consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HUMIRA?”.
- tiene algún tipo de entumecimiento u hormigueo o una enfermedad que afecta el sistema nervioso, como la esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré.
- tiene insuficiencia cardíaca o alguna otra enfermedad cardíaca. Si tiene insuficiencia cardíaca, esta puede empeorar mientras reciba HUMIRA.
- ha recibido recientemente una vacuna o tiene programado recibirla. Los pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA no deben recibir vacunas con virus vivos.
- es alérgico al caucho o al látex. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco. Infórmele a su médico si es alérgico al caucho o al látex.
- es alérgico a HUMIRA o a cualquiera de sus ingredientes. Consulte el final de esta Guía sobre medicamentos para obtener una lista de los ingredientes de HUMIRA.

**Infórmele a su médico si está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando.** HUMIRA debe utilizarse durante un embarazo únicamente cuando sea necesario. Las mujeres que están amamantando deben consultar a su médico para saber si pueden o no usar HUMIRA.

**Registro de embarazos:** Abbott Laboratories lleva un registro de las mujeres embarazadas que usan HUMIRA. El objetivo de este registro es controlar la salud de la madre embarazada y de su hijo. Consulte a su médico si está embarazada y comuníquese con el registro llamando al 1-877-311-8972.

**Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, entre ellos medicamentos recetados o de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Infórmele a su médico especialmente si usa Kineret (anakinra).** Las probabilidades de contraer infecciones graves y de tener un recuento bajo de glóbulos blancos son mayores cuando se usa HUMIRA con Kineret. Además, informe a su médico si está tomando otros medicamentos supresores del sistema inmunológico.

**Sepa qué medicamentos toma. Haga una lista de sus medicamentos y muéstresela al médico y al farmacéutico cada vez que necesite un medicamento nuevo.**

#### Cómo debo usar HUMIRA?

Consulte la sección “¿Cómo debo preparar y administrar una inyección de HUMIRA?” al final de esta Guía sobre medicamentos para obtener las instrucciones de uso completas.

- HUMIRA se administra mediante una inyección por vía subcutánea. Su médico le dirá con qué frecuencia debe aplicarse una inyección de HUMIRA. Esto depende de la enfermedad que se tratará. **No se inyecte HUMIRA con una frecuencia mayor que la indicada.**
- 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 (448-6472). Algún conocido puede también ayudarle a aplicarse la inyección.

- Si recibe una dosis mayor de HUMIRA que la que se le recetó, llame a su médico.
- No olvide ninguna dosis de HUMIRA. Si olvida una dosis, colóquese la inyección apenas lo recuerde. Luego, colóquese la dosis que sigue en el cronograma en su horario habitual. Así volverá al horario establecido. Para ayudarlo a recordar cuándo debe recibir HUMIRA, puede marcar su calendario con anticipación con las etiquetas provistas en el dorso de la Guía sobre medicamentos.
- **Reacciones inmunológicas, entre ellas, el síndrome lupóide.** Los síntomas incluyen dolor o molestia en el pecho que no desaparece, falta de aire, dolor en las articulaciones o un sarpullido en las mejillas o en los brazos que empeora en el sol. Los síntomas pueden desaparecer al suspender el tratamiento con HUMIRA.
- **Psoriasis.** Algunas personas que usan HUMIRA desarrollan psoriasis o presentan agudización de la psoriasis existente. Infórmele a su médico si presenta parches rojos y escamosos o protuberancias en la piel que están llenas de pus. Es posible que su médico decida suspender el tratamiento con HUMIRA.

## ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HUMIRA?

HUMIRA puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

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

### • Infecciones graves.

Su médico le hará un examen para determinar si hay presencia de TB y también realizará una prueba para determinar si tiene TB. Si su médico cree que usted está en riesgo de contraer TB, es posible que lo trate con medicamentos para la TB antes de que comience el tratamiento con HUMIRA y durante el tratamiento con HUMIRA. Incluso si la prueba de TB es negativa, su médico debe controlarlo cuidadosamente en caso de que usted contraiga infecciones de TB mientras usa 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 tiene alguno de los siguientes síntomas mientras recibe o después de recibir HUMIRA:

- tos que no desaparece
- fiebre baja
- pérdida de peso
- pérdida de grasa corporal y músculo (consunción)
- **Reacciones alérgicas.** Los signos de una reacción alérgica grave incluyen sarpullido, hinchazón en el rostro o dificultad para respirar.
- **La reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que portan el virus en la sangre.** En algunos casos, han muerto pacientes como consecuencia de la reactivación del virus de la hepatitis B. Si usted porta el virus de la hepatitis B en la sangre, su médico debe vigilarlo atentamente durante el tratamiento con HUMIRA. Dígale a su médico si tiene cualquiera de los siguientes síntomas:
  - no se siente bien
  - poco apetito
  - cansancio (fatiga)
  - fiebre, sarpullido o dolor en las articulaciones
- **Problemas del sistema nervioso.** Los signos y síntomas de un problema del sistema nervioso incluyen: entumecimiento u hormigueo, problemas en la vista, debilidad en las piernas o en los brazos y mareos.
- **Problemas sanguíneos.** Es posible que el cuerpo no produzca las células sanguíneas necesarias para ayudar a combatir infecciones o a detener el sangrado. Los síntomas incluyen fiebre persistente, palidez, o magulladuras o sangrados que se originan con facilidad.
- **Nueva insuficiencia cardíaca o agudización de una insuficiencia cardíaca preexistente.** Los síntomas incluyen falta de aire o inflamación de los tobillos o de los pies o aumento de peso repentino.

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

**Los efectos secundarios comunes de HUMIRA incluyen:**

- **Reacciones en el lugar de la inyección,** tales como enrojecimiento, sarpullido, hinchazón, picazón o magulladuras. Estos síntomas desaparecen a los pocos días. Si el dolor, el enrojecimiento o la hinchazón en el lugar donde se aplicó la inyección no desaparecen al cabo de unos días o empeoran, llame inmediatamente a su médico.
- **Infecciones de las vías respiratorias superiores** (entre ellas, infecciones de los senos paranasales)
- **Dolores de cabeza**
- **Sarpullido**
- **Náuseas**

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de HUMIRA. Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Si desea obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

## ¿Cómo debo guardar HUMIRA?

- HUMIRA debe guardarse en el refrigerador a una temperatura de entre 36 y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) en el recipiente original hasta utilizarlo. Debe estar protegido de la luz. **No lo congele.** HUMIRA refrigerado se conserva en condiciones de ser utilizado hasta la fecha de vencimiento impresa en la jeringa precargada o en la Pluma. Si necesita llevar el medicamento HUMIRA con usted, por ejemplo para viajar, guárdelo en una nevera portátil con una bolsa de hielo y protéjalo de la luz. No lo utilice si ha estado congelado, ni siquiera una vez descongelado. No utilice una Pluma ni una jeringa precargada si el líquido está turbio o descolorido, o si tiene escamas o partículas. Si tiene preguntas o desea obtener información adicional, puede llamar al 1-800-4HUMIRA (448-6472).
- Evite que HUMIRA se aplaste o se caiga. La jeringa precargada es de vidrio.
- **Mantenga HUMIRA, los materiales para la inyección y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.**

## Información general sobre HUMIRA

A veces se recetan medicamentos para otros fines además de los enumerados en la Guía sobre medicamentos. No utilice HUMIRA para una enfermedad para la cual no fue recetado. No les dé HUMIRA a otras personas, aun cuando tengan la misma enfermedad que usted. Puede causarles daño.

En esta Guía sobre medicamentos, se resume la información más importante sobre HUMIRA. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre HUMIRA que fue escrita por profesionales de la salud.

Llame al médico si desea asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar sobre los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

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

## ¿Cuáles son los ingredientes de HUMIRA?

Ingrediente activo: adalimumab

Ingredientes inactivos: fosfato de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, manitol y polisorbato 80.

## Instrucciones de uso para el paciente

### ¿Qué debo hacer para preparar y administrar la inyección de HUMIRA?

HUMIRA se presenta en forma de:

1. pluma monodosis (PLUMA HUMIRA) que contiene una jeringa precargada
2. jeringa precargada de dosis única (HUMIRA)

Siga las instrucciones indicadas a continuación según la forma de administración de la dosis.

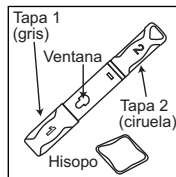
### SI UTILIZA LA PLUMA HUMIRA

#### 1) Cómo preparar la inyección

- Busque una superficie plana y limpia.
- No la use si faltan los precintos de la parte superior e inferior del envase o si están rotos. Comuníquese con el farmacéutico si los precintos están rotos.
- Saque del refrigerador una bandeja de dosis que contenga una Pluma HUMIRA. No utilice Plumas que hayan estado congeladas o expuestas a la luz solar directa.

Para cada dosis necesitará los siguientes elementos:

- 1 Pluma HUMIRA
- 1 almohadilla impregnada con alcohol (hisopo)
- 1 trozo de algodón o de gasa (no incluidos en la caja de HUMIRA)



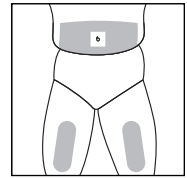
Si no tiene todos los elementos que necesita para administrarse usted mismo una inyección, llame a su farmacéutico. Utilice sólo los elementos provistos en la caja de HUMIRA.

- Verifique que el nombre HUMIRA aparezca en la bandeja de la dosis y en la etiqueta de la Pluma.
- Verifique la fecha de vencimiento en la etiqueta de la bandeja de la dosis y en la etiqueta de la Pluma para asegurarse de que no hayan vencido. No utilice una Pluma después de la fecha de vencimiento.
- Tenga a su alcance un recipiente especial para cosas filosas (resistente a los pinchazos) para desechar la Pluma utilizada.

Es importante que siga estas instrucciones para su seguridad.

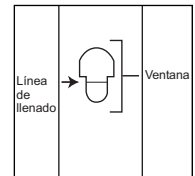
#### 2) Cómo elegir y preparar el lugar donde colocará la inyección

- Lávese bien las manos.
- Elija un lugar en la parte delantera de los muslos o en la zona del estómago (abdomen). Si elige el abdomen, evite usar la zona de 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo.
- Elija un lugar diferente cada vez que se coloque una inyección. Debe aplicar cada nueva inyección a una distancia de por lo menos una pulgada (2.5 cm) del lugar elegido anteriormente. **Nunca** coloque la inyección en zonas donde la piel esté hipersensible, magullada, roja o endurecida, o donde tenga cicatrices o estrías.
- Si tiene psoriasis, trate de evitar la aplicación de la inyección directamente en parches o lesiones de la piel levantadas, gruesas, rojas o escamosas.
- Sería útil que anotara los lugares donde se coloca la inyección.
- Con un movimiento circular, limpie el lugar donde colocará la inyección de HUMIRA con una almohadilla (hisopo) impregnada con alcohol. **No** toque esta zona hasta que esté listo para colocar la inyección.



#### 3) Cómo preparar una dosis de HUMIRA para inyectarla con una Pluma HUMIRA

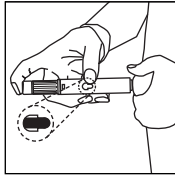
- Sostenga la Pluma con la tapa gris apuntando hacia arriba. Controle la solución a través de las ventanas ubicadas al costado de la Pluma para asegurarse de que el líquido sea transparente e incoloro. No utilice una Pluma si el líquido está turbio o descolorido, o si tiene escamas o partículas. No la utilice si el líquido está congelado.
- Dé vuelta la Pluma y sosténgala con la tapa gris apuntando hacia abajo. Verifique que la cantidad de líquido en la Pluma sea igual a la línea de llenado que se ve a través de la ventana o que esté cerca de ella. La línea de llenado representa una dosis completa del producto. Es posible que la parte superior del líquido esté combada. Si la Pluma no posee la cantidad completa de líquido, **no utilice esa pluma**. Llame a su farmacéutico.



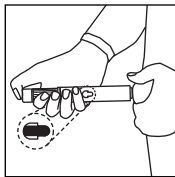
#### 4) Cómo aplicar la inyección de HUMIRA

- Sostenga la Pluma con una mano. Con la otra mano, quite la tapa gris (1) y deseche la tapa. Retire la tapa tirando hacia afuera. No la retuerza. Verifique que el pequeño protector gris de la aguja de la jeringa haya salido junto con la tapa. Al quitar la tapa, el protector de la aguja queda en la tapa. No toque la aguja. Ahora puede observar el manguito protector de la aguja blanco que cubre la aguja. **No vuelva a colocar la tapa gris (1)**, ya que podría dañar la aguja. Evite que el producto se aplaste o se caiga, ya que contiene una jeringa de vidrio que podría romperse.

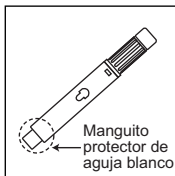
- Quite la tapa de seguridad de color ciruela (2) para dejar al descubierto el botón de presión de color ciruela que se encuentra en la parte superior. Retire la tapa tirando hacia afuera. No la retuerza. La Pluma está lista para usarla. Tenga en cuenta que la Pluma se activa al quitar la tapa de seguridad de color ciruela 2 y que al presionar el botón que se encuentra por debajo de dicha tapa de seguridad 2 se liberará el medicamento de la jeringa. No presione el botón hasta que esté listo para inyectar HUMIRA. **No coloque la tapa de color ciruela (2) nuevamente en la pluma, ya que podría ocasionar la liberación de medicamento de la jeringa.**



- Sostenga la Pluma de forma tal que pueda verse la ventana.
- Con la mano que tiene libre, apriete suavemente una zona de la piel limpia en el lugar de aplicación. Colocará la inyección en esta zona con la piel levantada.
- Coloque el extremo blanco de la Pluma en forma recta (en un ángulo de 90°) y plana contra la zona de piel levantada. Coloque la Pluma de manera tal que la aguja no se introduzca en los dedos que están sosteniendo la piel levantada.



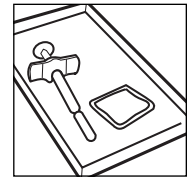
- Con su primer dedo (índice), presione el botón de color ciruela para comenzar a aplicar la inyección. También puede utilizar el pulgar para presionar el botón de color ciruela de modo de comenzar la inyección. Trate de no tapar la ventana. Escuchará un “clic” al presionar el botón; esto indica el comienzo de la aplicación. Siga presionando el botón y continúe sosteniendo la Pluma contra la piel levantada hasta haber inyectado todo el medicamento. Esto puede tardar hasta 10 segundos. Es importante continuar sosteniendo la pluma contra la piel levantada en el lugar de la inyección todo el tiempo.
- Se dará cuenta de que la inyección se ha aplicado por completo cuando se pueda ver todo el marcador amarillo en la ventana y ya no se mueva.
- Una vez aplicada la inyección, retire la Pluma de la piel. Se moverá el manguito protector de aguja blanco hasta cubrir la punta de la aguja.
- Coloque un trozo de algodón o de gasa en el lugar donde aplicó la inyección y sosténgalo durante 10 segundos. **No** frote el lugar donde colocó la inyección. Puede sangrar levemente. Esto es normal.
- Deseche inmediatamente la Pluma colocándola en el recipiente especial para cosas filosas.
- No trate de tocar la aguja. El objetivo del manguito protector de aguja blanco es evitar que usted toque la aguja. (Consulte la sección “¿Cómo desechar las jeringas y agujas?”)



- Saque del refrigerador una bandeja de dosis que contenga una jeringa precargada de HUMIRA. No utilice una jeringa precargada que haya estado congelada o expuesta a la luz solar directa.

Para cada dosis necesitará los siguientes elementos:

- Una bandeja de dosis que contiene una jeringa precargada de HUMIRA con una aguja fija
- 1 almohadilla impregnada con alcohol (hisopo)
- 1 trozo de algodón o de gasa (no incluidos en la caja de HUMIRA)



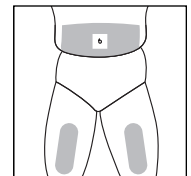
Si no tiene todos los elementos que necesita para administrarse usted mismo una inyección, llame a su farmacéutico. Utilice sólo los elementos provistos en la caja de HUMIRA.

- Verifique que el nombre HUMIRA aparezca en la bandeja de la dosis y en la etiqueta de la jeringa precargada.
- Verifique la fecha de vencimiento en la etiqueta de la bandeja de la dosis y en la jeringa precargada para asegurarse de que no hayan vencido. No utilice una jeringa precargada después de la fecha de vencimiento.
- Asegúrese de que el líquido de la jeringa precargada sea transparente e incoloro. No utilice una jeringa precargada si el líquido está turbio o descolorido o si tiene escamas o partículas.
- Tenga a su alcance un recipiente especial para cosas filosas (resistente a los pinchazos) para desechar las agujas y jeringas utilizadas.

**Es importante que siga estas instrucciones para su seguridad.**

## 2) Cómo elegir y preparar el lugar donde colocará la inyección

- Lávese bien las manos.
- Elija un lugar en la parte delantera de los muslos o en la zona del estómago (abdomen). Si elige el abdomen, evite usar la zona de 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo.
- Elija un lugar diferente cada vez que se coloque una inyección. Debe aplicar cada nueva inyección a una distancia de por lo menos una pulgada (2.5 cm) del lugar elegido anteriormente. **Nunca** coloque la inyección en zonas donde la piel esté hipersensible, magullada, roja o endurecida, o donde tenga cicatrices o estrías.
- Si tiene psoriasis, trate de evitar la aplicación de la inyección directamente en parches o lesiones de la piel levantadas, gruesas, rojas o escamosas.
- Sería útil que anotara los lugares donde se coloca la inyección.
- Con un movimiento circular, limpie el lugar donde colocará la inyección de HUMIRA con una almohadilla (hisopo) impregnada con alcohol. **No** toque esta zona hasta que esté listo para colocar la inyección.



## SI UTILIZA LA JERINGA PRECARGADA DE DOSIS ÚNICA

### 1) Cómo preparar la inyección

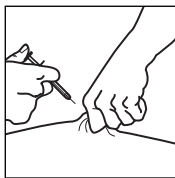
- Busque una superficie plana y limpia.
- No la use si faltan los precintos de la parte superior e inferior del envase o si están rotos. Comuníquese con el farmacéutico si los precintos están rotos.

### 3) **Cómo preparar una dosis de HUMIRA para inyectarla con una jeringa precargada**

- Sostenga la jeringa en forma vertical con la aguja hacia abajo. Verifique que la cantidad de líquido en la jeringa sea igual a 0.8 ml o que esté cerca de la línea de 0.8 ml de la jeringa precargada de 40 mg o de la línea de 0.4 ml de la jeringa precargada pediátrica de 20 mg. Es posible que la parte superior del líquido esté combada. Si la jeringa no posee la cantidad correcta de líquido, **no utilice esa jeringa**. Llame a su farmacéutico.
- Retire el protector de la aguja con la precaución de no tocar la aguja con los dedos, sin dejar que la aguja toque ninguna superficie.
- Coloque la jeringa con la aguja hacia arriba y presione suavemente el émbolo para liberar el aire contenido en la jeringa a través de la aguja. Si cae una pequeña gota de líquido no habrá ningún problema. No agite la jeringa.

### 4) **Cómo aplicar la inyección de HUMIRA**

- Con la otra mano, pellizque suavemente una parte del área de piel limpia y sosténgala con firmeza. Colocará la inyección en esta zona con la piel levantada. Tome la jeringa como si fuera un lápiz en un ángulo de alrededor de 45° con respecto a la piel (ver la figura).
- Con un movimiento rápido y corto, como si fuera un dardo, introduzca la aguja en la piel.
- Cuando la aguja esté en la piel, suelte la piel. Tire levemente el émbolo hacia atrás. Si aparece sangre en la jeringa, significa que la ha colocado en un vaso sanguíneo. No inyecte HUMIRA. Retire la aguja de la piel y repita los pasos para elegir y limpiar un nuevo lugar para colocar la inyección. **No** use la misma jeringa. Deséchela colocándola en el recipiente especial para cosas filosas. Si no aparece sangre, presione lentamente el émbolo hasta inyectar todo el contenido de HUMIRA.
- Al vaciarse la jeringa, retire la aguja de la piel manteniéndola en el mismo ángulo que usó cuando la introdujo.
- Coloque un trozo de algodón o de gasa en el lugar donde aplicó la inyección y sosténgalo durante 10 segundos. **No** frote el lugar donde colocó la inyección. Puede sangrar levemente. Esto es normal.
- Deseche inmediatamente la jeringa colocándola en el recipiente especial para cosas filosas. (Consulte la sección “¿Cómo desechar las jeringas y agujas?”)



### **Cómo desechar las jeringas y agujas?**

Siempre debe consultar a su médico sobre cómo desechar las agujas y jeringas usadas. Debe respetar todas las leyes estatales o locales especiales sobre cómo desechar agujas y jeringas. **No arroje la aguja o jeringa junto con la basura de la casa ni la recicle.**

- Coloque las agujas y jeringas usadas en un recipiente especial para desechar agujas y jeringas utilizadas (llamado contenedor para cosas filosas) o en un recipiente de plástico duro con una tapa de rosca o recipiente metálico con una tapa de plástico con el nombre “Jeringas usadas”. No utilice recipientes de vidrio o plástico transparente.
- **Siempre mantenga el recipiente fuera del alcance de los niños.**

- Cuando el recipiente esté dos tercios lleno, selle la tapa con cinta adhesiva de manera que no se abra y deséchelo según las instrucciones de su médico, enfermero o farmacéutico. **No arroje el recipiente en la basura de la casa ni lo recicle.**
- Puede colocar las almohadillas con alcohol usadas junto con la basura, a menos que su médico, enfermero o farmacéutico le indiquen lo contrario. La bandeja de la dosis y el protector pueden desecharse junto con la basura para reciclar.

Rev. noviembre de 2009

Ref.: 03-A256-R20

Lic. del gob. de EE. UU. N.º 0043

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

64C-307113 MASTER



64C-307114

