

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HUMIRA AC SOLUCION INYECTABLE 40 mg/0.4 mL
ADALIMUMAB

NOMBRE DEL PRODUCTO

Adalimumab solución inyectable en jeringa prellenada o en Pen (dispositivo de aplicación autoinyector) precargado.

Nombre comercial

HUMIRA®

DESCRIPCIÓN

Humira (adalimumab) es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulínico (IgG1) recombinante humano que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Humira se creó por medio de la técnica de presentación de fagos, que permite aislar regiones variables de cadenas pesadas y livianas de Ig totalmente humanas, que confieren especificidad al factor de necrosis tumoral (TNF) humano y las secuencias de cadena liviana kappa y cadena pesada de IgG1 humana. Humira se une con gran afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (TNF-alfa), pero no a la linfotoxina (TNF-beta). Adalimumab se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamífero. Está constituido por 1.330 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 Kilodaltons.

Humira AC se proporciona como una solución estéril, sin preservantes para administración subcutánea de adalimumab. El producto se proporciona como una jeringa pre-llenada de vidrio de uso único con 0,4 mL, o como una jeringa pre-llenada de vidrio de uso único con 0,4 mL en un Pen (Humira AC Pen). Dentro del pen está la jeringa de vidrio prellenada de uso único con 0,4 mL. La solución de Humira es transparente e incolora, con un pH de alrededor de 5,2. Cada jeringa de uso único prellenada de Humira contiene 40 mg de adalimumab por 0.4 mL (100 mg/mL).

Los ingredientes inactivos de Humira 40 mg por 0,4 mL (100 mg/mL) incluyen: 16,8 mg de manitol, 0,4 mg de polisorbato 80 y agua para inyección para 0.4 mL.

INDICACIONES

Adultos

Artritis Reumatoidea

Humira se indica para reducir los signos y síntomas, incluyendo mejoría en la respuesta clínica y remisión clínica inhibiendo la progresión del daño estructural y mejorando la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa (AR).

Humira ha mostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejora la función física cuando se administra conjuntamente con metotrexato.

Humira se puede utilizar solo o en combinación con metotrexato u otras drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad (DMARDs).

Artritis Psoriática

Humira se indica para reducir los signos y síntomas de artritis activa en pacientes con artritis psoriática (APs). Humira ha mostrado que reduce la tasa de progresión de daño articular periférico estructural y mejora la función física.

Humira se puede utilizar solo o en combinación con DMARDs.

Espondiloartritis Axial

Espondilitis Anquilosante

Humira se indica para reducir los signos y síntomas en pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA) activa que tienen una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis Axial No-radiográfica (Espondiloartritis Axial Sin Evidencia Radiográfica de EA)

Humira se indica para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica (SpAnrax) activa, pero con signos objetivos de inflamación por elevación de la PCR y/o resonancia magnética, que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a anti-inflamatorios no esteroideos.

Enfermedad de Crohn

Humira se indica para reducir los signos y síntomas, e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Humira se indica para reducir los signos y síntomas e inducir remisión clínica en estos pacientes si ellos también han perdido respuesta a o son intolerantes a infliximab.

Colitis Ulcerosa

Humira se indica para el tratamiento de colitis ulcerosa (CU) moderada a severamente activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Psoriasis en Placa

Humira se indica para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia.

Humira está indicado para psoriasis de uñas de moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica.

Hidradenitis supurativa

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (acné inversa), de moderada a severa, incluyendo el tratamiento de lesiones inflamatorias y la prevención del empeoramiento de abscesos y fístulas drenantes.

Uveítis

Humira está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa anterior, intermediaria, posterior y panuveítis en pacientes adultos.

Pacientes Pediátricos

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Humira en combinación con metotrexato está indicada para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en niños y adolescentes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Humira puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de Humira en niños menores de 2 años.

Artritis relacionada con entesitis

Humira está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn Pediátrico

Humira está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional incluyendo tratamiento nutricional primario, un corticoesteroide, y un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicadas estas terapias.

Psoriasis en Placa en pediatría

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

Humira está indicado en el tratamientos de hidradenitis supurativa activa (Acné inverso) moderada a severa en adolescentes desde 12 años de edad con una inadecuada respuesta a la terapia convencional para Hidradenitis supurativa (HS).

Uveítis Pediátrica

Humira está indicado para el tratamiento de Uveítis crónica no infecciosa en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Adultos

Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriática y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial No-radiográfica)

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriática o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) es 40 mg administrados semana por medio, como dosis única vía inyección subcutánea. Durante el tratamiento con Humira, se puede continuar la administración de metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otros DMARDs

En artritis reumatoidea, algunos pacientes no tratados con MTX de forma concomitante podrían obtener un beneficio adicional si aumentan la frecuencia de dosificación de Humira a 40 mg cada semana o 80 mg semana por medio (opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial, recomendado para pacientes con enfermedad de Crohn severa, es de 80 mg el Día 1 seguido por 40 mg dos semanas después (cada 15). En caso de requerirse una respuesta más rápida al tratamiento se pueden administrar 160 mg inicialmente en el Día 1 (administrado como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas después (Día 15), debiendo tenerse en cuenta el mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento. Otras dos semanas después (Día 29) iniciar una dosis de 40 mg semana por medio. Durante el tratamiento con Humira, se puede continuar la administración de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (ej. 6-mercaptopurina y azatioprina).

Algunos pacientes que experimentan disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana o 80 mg semana por medio.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia continua hasta la semana 12. La terapia continua se debe reconsiderar cuidadosamente en un paciente que no responde dentro de este período de tiempo.

Durante el tratamiento de mantención, los corticosteroides se pueden disminuir de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Colitis Ulcerosa

El régimen de dosificación de inducción recomendado para Humira en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severa es 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede ser administrada como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es 40 mg semana por medio vía inyección subcutánea. Durante el tratamiento con Humira, se puede continuar la administración de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (ej. 6-mercaptopurina y azatioprina).

Durante el tratamiento de mantención, los corticosteroides se pueden disminuir de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Algunos pacientes que experimentan disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana o 80 mg semana por medio.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se alcanza dentro de 2-8 semanas de tratamiento. Adalimumab sólo se debe continuar en pacientes que han respondido durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguida por 40 mg administrados semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes que presenten una respuesta inadecuada después de la semana 16 pueden beneficiarse aumentando la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana o 80 mg semana por medio. Los beneficios y los riesgos de continuar el tratamiento con Humira semanalmente deben ser reconsiderados cuidadosamente en un paciente con una respuesta inadecuada después de aumentar la frecuencia de dosificación. Si se logra una respuesta adecuada con una mayor frecuencia de dosificación, la dosis puede posteriormente ser reducida a 40 mg semana por medio.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160 mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana o 80 mg semana por medio. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveítis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg semana por medio, empezando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden ser reducidos gradualmente hasta cero de acuerdo con la práctica clínica, u otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Pacientes Pediátricos

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de Humira recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

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

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes desde los 6 años de edad, con artritis relacionada con entesitis, es basada en el peso corporal (Tabla 2). Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de Humira para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

La dosis recomendada de Humira para pacientes con enfermedad de Chron desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). Humira es administrado vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con enfermedad de Chron.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4

<40 Kg	• 80 mg en la semana 0 y • 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	• 160 mg en la semana 0 y • 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la dosificación si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada con la dosis de mantenimiento:

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg semana por medio

Humira no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de Humira para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). Humira es administrado vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

No existen estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La posología de Humira en estos pacientes ha sido predicha usando modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Humira en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 años de edad que pesan al menos 30 Kg, es 80 mg a la semana 0, seguida por 40 mg cada 2 semanas, empezando en la semana 1 vía inyección subcutánea.

Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a Humira 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un incremento en la frecuencia de la dosis a 40mg cada semana o 80 mg semana por medio.

Si es necesario, puede considerarse el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira. Es recomendable que el paciente debiera usar un enjuague antiséptico tópico en sus lesiones de HS con una frecuencia diaria durante el tratamiento con Humira.

Una terapia continua más allá de las 12 semanas debiera considerarse en un paciente que no muestre mejora en este periodo de tiempo.

Si el tratamiento es interrumpido, Humira podría ser reiniciado como se considere apropiado.

El balance beneficio/riesgo del tratamiento continuo a largo plazo debiera ser evaluado periódicamente.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 12 años.

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de Humira para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa, está basada en el peso corporal (Tabla 5). Humira es administrado vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. Humira puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando Humira es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 2 años.

Preparación de Humira

Humira se debe usar bajo la dirección y supervisión de un médico. Los pacientes se pueden autoinyectar Humira si su médico considera que es apropiado, con un seguimiento médico según sea necesario después de un apropiado entrenamiento en la técnica de inyección subcutánea.

Los sitios de auto-inyección incluyen el muslo o el abdomen. Los sitios de inyección deben ser rotados. Nunca deben administrarse nuevas inyecciones en zonas en las que la piel presente dolor, hematoma, enrojecimiento o endurecimiento.

Los productos farmacológicos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas sólidas o cambio de coloración previo a su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Humira no se debe mezclar en la misma jeringa o frasco ampolla con ningún otro medicamento.

Todo el producto no utilizado o el material de desecho se deben eliminar conforme a los requisitos locales.

Uso Pediátrico

Humira no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con Humira en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn, Psoriasis en Placa e Hidradenitis Supurativa en adolescentes.

Uso Geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos de Humira, el 9.4% tenía 65 años de edad o más, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales con respecto a la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. No obstante, debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en los adultos mayores respecto a la población general, se debe tener precaución cuando se trata a adultos mayores. No es necesario hacer ajuste de dosis para esta población.

CONTRAINDICACIONES

Humira no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira o a cualquiera de sus excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis e infecciones oportunistas.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca registrada y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias, debido a bacterias, micobacterias, hongos invasivo (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergillosis, coccidioidomicosis), virales, parasitarias u otras infecciones oportunistas se han reportado en pacientes que reciben agentes antagonistas de

TNF. Sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionellosis y pneumocystis también se han informado con el uso de antagonistas TNF, incluyendo Humira. Otras infecciones serias observadas en los estudios clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han informado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de estas infecciones serias han ocurrido en pacientes que estaban recibiendo en forma concomitante terapia inmunosupresora, que además de su enfermedad subyacente, podría predisponerlos a infecciones.

El tratamiento con Humira no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que éstas estén controladas. En pacientes que han sido expuestos a la tuberculosis, y pacientes que han viajado en áreas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémica, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, o blastomycosis, el riesgo y beneficios del tratamiento con Humira se debe considerar previo al inicio de la terapia (ver **Otras Infecciones Oportunistas**).

Como en el caso de otros antagonistas TNF, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con respecto al desarrollo de infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y hasta 5 meses después del tratamiento con Humira.

Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con Humira se deben controlar estrechamente y someter a una completa evaluación diagnóstica. La administración de Humira se debe discontinuar si el paciente desarrolla una nueva infección seria o sepsis, y se debe iniciar una apropiada terapia antimicrobiana o antifúngica hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira en pacientes con historia de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes al desarrollo de infecciones.

Tuberculosis

Se ha informado tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nuevo inicio, en pacientes que reciben Humira. Los reportes incluyeron casos pulmonares y extrapulmonares (p. ej. diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Humira, en todos los pacientes se debe evaluar tanto la infección por tuberculosis activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente con tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar pruebas de screening apropiadas (p. ej., radiografía de tórax y prueba de tuberculina en la piel) de acuerdo a las recomendaciones locales. El tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis se debe iniciar previo a la terapia con Humira. Cuando el test de tuberculina de piel se realiza para infección latente de tuberculosis, una induración de 5 mm de tamaño o mayor se debe considerar positiva, aunque haya sido previamente vacunado con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG).

Se debe considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada especialmente en pacientes que han inmigrado de o viajaron a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que han tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar terapia con Humira.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar tratamiento con tratamiento profiláctico anti-tuberculosis antes de iniciar Humira y de acuerdo con las recomendaciones locales. También se debe considerar el uso de tratamiento profiláctico anti-tuberculosis antes del inicio de Humira en pacientes con varios factores de riesgo o significativos para tuberculosis a pesar que tengan un test negativo para tuberculosis y en pacientes con una historia pasada de tuberculosis latente o activa en quienes un adecuado tratamiento no puede ser confirmado. La decisión de iniciar la terapia anti-tuberculosis en estos pacientes sólo se debe hacer después de tomar en consideración tanto el riesgo para infección latente por tuberculosis como los riesgos de la terapia anti-tuberculosis. Si es necesario, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis.

El tratamiento anti-tuberculosis de pacientes con infección latente por tuberculosis disminuye el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con Humira. También se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Humira en quienes el screening para infección latente por tuberculosis fue negativo, y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente para tuberculosis activa han re-desarrollado tuberculosis mientras estaban siendo tratados con agentes bloqueadores de TNF.

Los pacientes que reciben Humira se deben monitorear por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque los tests de infección latente por tuberculosis pueden ser falsamente negativos. El riesgo de resultados de tests cutáneos de tuberculina falsos negativos se debe considerar especialmente en pacientes que están severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si advierten signos o síntomas sugerentes de una infección por tuberculosis (p. ej., tos persistente, debilidad/pérdida de peso, bajo grado de fiebre, languidez) durante o después de terapia con Humira.

Otras Infecciones Oportunistas

Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones invasivas por hongos, se han observado en pacientes que reciben Humira. Estas infecciones no se reconocen consistentemente en pacientes que toman bloqueadores anti-TNF y esto ha producido retrasos en un tratamiento apropiado, algunas veces produciendo resultados fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores anti-TNF son más susceptibles para infecciones serias por hongos tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergillosis, candidiasis, y otras infecciones oportunistas. Aquellos que desarrollan fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea, y/o infiltrados pulmonares, u otras enfermedades sistémicas

serias con o sin shock concomitante deben buscar atención médica de inmediato para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o viajan en regiones donde las micosis son endémicas, se deben sospechar infecciones invasivas por hongos si ellos desarrollan signos y síntomas de posible infección sistémica por hongos. Los pacientes están en alto riesgo de histoplasmosis y otras infecciones invasivas por hongos y por consiguiente los clínicos deben considerar tratamiento empírico antihongos hasta que el patógeno(s) sea identificado. El test para antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativo en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea posible, la decisión de administrar terapia antifúngica empírica en estos pacientes se debe hacer consultando a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones invasivas por hongos y se debe tener en consideración tanto el riesgo de infección severa por hongos como los riesgos de la terapia antifúngica. Los pacientes que desarrollan una infección severa por hongos también deben ser aconsejados para suspender el bloqueador de TNF hasta que las infecciones se controlen.

Reactivación de Hepatitis B

El uso de bloqueadores TNF se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en conjunto con la terapia con bloqueador TNF ha sido fatal. La mayoría de estos informes ha ocurrido en pacientes que concomitante recibían otras drogas que suprimen el sistema inmune, que también pueden contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes con riesgo de infección por VHB deben ser evaluados por evidencia previa de infección por VHB antes de iniciar terapia con bloqueador TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren tratamiento con bloqueadores TNF deben ser vigilados de cerca para signos y síntomas de infección activa por VHB a través de la terapia y por varios meses después del término de la terapia. No existen datos disponibles adecuados en relación con la seguridad o eficacia en pacientes tratados que son portadores del VHB con terapia antiviral conjuntamente con la terapia con bloqueador TNF para prevenir la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB, Humira se debe discontinuar y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de apoyo apropiado.

Eventos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido Humira, se han asociado a casos raros de nuevos episodios o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de inicio reciente. La discontinuación de Humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes.

Se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes preexistentes.

Neoplasias Malignas

En los brazos controlados de estudios clínicos con antagonistas-TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas incluyendo linfoma entre los pacientes que recibían un antagonista-TNF comparado con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de los brazos controlados de los estudios imposibilita la capacidad de dar conclusiones firmes. Además, existe un antecedente de aumento del riesgo de linfoma en pacientes con artritis reumatoidea con larga data de enfermedad, altamente activa, enfermedad inflamatoria, que complica la estimación del riesgo.

Durante los estudios abiertos a largo plazo con Humira, la tasa total de neoplasias malignas fue similar a la que se esperaría para la edad, sexo y raza cruzada con la población general. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas en los pacientes tratados con un antagonista-TNF.

Neoplasias malignas, algunas fatales, se han reportado entre niños y adolescentes (inicio de la terapia a los 18 años de edad o menos) que recibieron tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluyeron neoplasias malignas raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias no observadas habitualmente en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas ocurrieron después de una mediana de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes. Estos casos fueron reportados post-comercialización y fueron derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos post-comercialización.

Reportes post-marketing muy raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL), un raro linfoma agresivo que es frecuentemente fatal, se han identificado en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de los pacientes tuvo terapia previa con infliximab así como uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina para enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira se debe considerar cuidadosamente. La asociación causal de HSTCL con adalimumab no es clara.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia maligna o que continúan en tratamiento pacientes que desarrollaron neoplasia maligna mientras recibían Humira. Por lo tanto, se debe tener precaución adicional en la consideración de tratamiento con Humira de estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular pacientes con una historia médica de extensa terapia inmunosupresora o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con PUVA se deben examinar por la presencia de cáncer de piel no-melanoma previo a y durante el tratamiento con

Humira.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de bloqueador anti-TNF post-comercialización en artritis reumatoidea y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoidea pueden tener un mayor riesgo (hasta dos veces) que la población general para el desarrollo de leucemia, aún en ausencia de terapia con bloqueadores anti-TNF.

Con los datos actuales, no se conoce si el tratamiento con adalimumab influencia el riesgo para desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen un aumento del riesgo para displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa desde hace tiempo o colangitis esclerosante primaria), o quien tuvo una historia previa de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a screening para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a través del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias por recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Humira fueron raras durante los estudios clínicos. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo anafilaxis después de la administración de Humira. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe suspender inmediatamente la administración de Humira e iniciar un tratamiento apropiado.

Eventos Hematológicos

Se han informado raros reportes de pancitopenia incluyendo anemia aplásica con agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (e.j. trombocitopenia, leucopenia) se han informado con Humira. La relación causal de estos informes de Humira sigue siendo confusa. Todos los pacientes mientras están en tratamiento con Humira deben ser aconsejados de buscar atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (e.j. fiebre persistente, hematomas, sangrados, palidez). La discontinuación de la terapia con Humira se debe considerar en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concurrente de DMARDs biológicos o antagonistas TNF

Se observaron infecciones serias en estudios clínicos con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista TNF, etanercept, sin agregar beneficio clínico comparado a etanercept solo. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia combinada de etanercept y anakinra, toxicidades similares pueden también ocurrir con la combinación de anakinra y otros antagonistas TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no se recomienda.

La administración concomitante de adalimumab con otros DMARDs biológicos (por ej. Anakinra y abatacept) u otros antagonistas TNF no se recomienda basado en el posible aumento del riesgo para infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con AR que recibieron tratamiento con Humira, no se observó evidencia de depresión de la hipersensibilidad de tipo retardado, depresión de los niveles de inmunoglobulina ni cambios en los recuentos de células-B y células-T efectoras, y células-NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Vacunas

En un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoidea tratados con Humira, se evaluaron las respuestas de anticuerpos a las vacunas pneumocócica e influenza. Los niveles de anticuerpos protectores a los antígenos pneumocócicos se alcanzaron en 86% de los pacientes en el grupo de Humira comparado a 82% en el grupo placebo. Un total de 37% de los sujetos tratados con Humira y 40% de los sujetos tratados con placebo alcanzaron al menos un aumento de 2 veces en al menos 3 de 5 antígenos pneumocócicos. En el mismo estudio 98% de los pacientes en el grupo Humira y 95% en el grupo placebo alcanzaron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de influenza. Un total de 52% de los sujetos tratados con Humira y 63% de los sujetos tratados con placebo alcanzaron al menos un aumento de 4 veces en al menos 2 de 3 antígenos de influenza.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, estén al día con todas las inmunizaciones de acuerdo con las actuales guías de inmunización previo al inicio de la terapia con Humira.

Los pacientes con Humira pueden recibir vacunas concurrentes, excepto vacunas vivas. No existen datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Humira.

La administración de vacunas vivas a lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda durante 5 meses después de la última inyección de adalimumab a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Humira no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, en estudios clínicos con otro antagonista-TNF, se han informado una mayor tasa de eventos adversos serios relacionados con ICC incluyendo agravamiento de ICC e inicio de nuevos cuadros de ICC. También se han reportado casos de agravamiento de ICC en pacientes que recibían Humira. Los médicos deben extremar las precauciones al usar Humira en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y supervisarlos cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Humira puede producir formación de anticuerpos autoinmunes.

El impacto del tratamiento a largo plazo con Humira en el desarrollo de enfermedades

autoinmunes no se conoce.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome tipo lupus después de tratamiento con Humira, el tratamiento se debe discontinuar. (Ver **REACCIONES ADVERSAS - Autoanticuerpos**).

Cirugía

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

Uso Geriátrico

La frecuencia de infección seria entre los sujetos sobre 65 años de edad tratados con Humira fue mayor que para aquellos bajo 65 años de edad. Del número total de sujetos en estudios clínicos de Humira, 9.4% tenían 65 años y más, mientras que aproximadamente 2.0% tenían 75 años y más. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en los adultos mayores en la población general, se debe tener precaución cuando se trata a adultos mayores.

INTERACCIONES DE DROGA

Cuando Humira se administra a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración séricos de MTX. En contraste, después de dosis únicas y múltiples, MTX redujo los clearances aparentes de adalimumab en 29% y 44% respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajuste de dosis de ya sea Humira o MTX.

No se han evaluado las interacciones entre Humira y fármacos distintos de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En estudios clínicos, no se han observado interacciones cuando Humira se administró con DMARDS de uso habitual (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción entre el Fármaco y Análisis de Laboratorio

No existen interferencias conocidas entre Humira y análisis de laboratorio.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/Kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no reveló evidencia de daño fetal asociado con adalimumab.

En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR o EC, fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (Odds Ratio ajustado 0,84, Intervalo de confianza 95% (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas.

No se reportaron mortalidad fetal o neoplasias.

A pesar de que el estudio de registro tiene limitaciones metodológicas incluyendo una muestra pequeña y un diseño de estudio no randomizado, la información muestra que no hay incremento del riesgo de eventos adversos durante el embarazo en mujeres con AR o EC tratadas con adalimumab, en comparación con otras mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. Adicionalmente, la información de vigilancia post-marketing no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento. Sin embargo, este estudio no puede establecer definitivamente la ausencia de ningún riesgo debido a las limitaciones metodológicas, incluido el tamaño pequeño de la muestra y el diseño del estudio no aleatorizado.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de Parto y Parto

No existen efectos conocidos de Humira sobre el trabajo de parto o el parto.

Madres en Lactancia

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas G ingeridas por vía oral,

efectos sistémicos de adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Humira sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Humira.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios Clínicos de Artritis Reumatoidea, Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular, Artritis Psoriática, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial No-radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Humira se estudió en 9506 pacientes en estudios controlados y abiertos por hasta 60 meses o más. Estos estudios incluyeron pacientes con artritis reumatoidea con enfermedad de corto y de largo plazo, artritis idiopática juvenil poliarticular, así como pacientes con artritis psoriática, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Los datos presentados a continuación se basan en los estudios controlados pivotaes que involucraron a 6089 pacientes que reciben Humira y 3801 pacientes que reciben placebo o comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos durante la fase doble ciego, controlada de los estudios pivotaes fue 5.9% para los pacientes tratados con Humira y 5.4% para los pacientes control.

Se puede esperar que aproximadamente 13% de los pacientes presenten reacciones en el sitio de inyección basado en uno de los eventos adversos más comunes con adalimumab en estudios clínicos controlados.

En la **Tabla 6** mostrada a continuación se presentan los eventos adversos tanto clínicos como de laboratorio, con una relación de causalidad con adalimumab al menos posible, por sistema órgano clase y por frecuencia (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Se ha incluido la frecuencia más alta observada entre las variadas indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna CSO si mayor información se encuentra en otro lugar en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 6
Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Clase Sistema Órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e Infestaciones	Muy Comunes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infección del tracto respiratorio bajo y alto, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)*,
	Comunes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones por hongos, infecciones articulares
	Poco Comunes	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por mycobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Comunes	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco Comunes	Linfoma**, neoplasias de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos sanguíneos y	Muy	Leucopenia (incluyendo neutropenia y

del sistema linfático*	Comunes	agranulocitosis), anemia
	Comunes	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco Comunes	Púrpura trombocitopénico idiopático.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del Sistema Inmune*	Comunes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Muy Comunes	Aumento de los lípidos
	Comunes	Hipokalemia, aumento del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos Psiquiátricos	Comunes	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso*	Muy Comunes	Cefalea.
	Comunes	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz del nervio.
	Poco Comunes	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos Oculares	Comunes	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular.
	Poco Comunes	Diplopia.
Trastornos del oído y laberinto	Comunes	Vértigo
	Poco Comunes	Sordera, tinnitus
Trastornos Cardíacos*	Comunes	Taquicardia

	Poco Comunes	Arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos Vasculares	Comunes	Hipertensión, rubicundez, hematoma
	Poco Comunes	Oclusión vascular arterial, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Comunes	Tos, asma, disnea
	Poco comunes	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos Gastrointestinales	Muy Comunes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Comunes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco comunes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos Hepato-Biliares*	Muy Comunes	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco Comunes	Colecistitis y colelitiasis, incremento de la bilirrubina, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy Comunes	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Comunes	Prurito, urticaria, hematomas (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis
	Poco comunes	Sudoración nocturna, cicatriz
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Muy Comunes	Dolor musculoesquelético
	Comunes	Espasmos musculares (incluyendo aumento de la creatin fosfoquinasa sanguínea)
	Poco	Rabdomiolisis, lupus eritematoso

	Comunes	sistémico
Trastornos renales y urinarios	Comunes Poco Comunes	Hematuria, insuficiencia renal Nicturia
Trastornos del sistema reproductivo y mamas	Poco comunes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy comunes Comunes Poco Comunes	Reacción del sitio de inyección (incluyendo eritema del sitio de inyección) Dolor de pecho, edema Inflamación
Investigaciones	Comunes	Trastornos de la coagulación y sangrado (incluyendo prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada), tests de autoanticuerpos positivos (incluyendo anticuerpos DNA de doble cadena), aumento de la deshidrogenasa láctica sanguínea
Daño, envenenamiento y complicaciones de procedimiento*	Comunes	Alteraciones de la cicatrización

* Mayor información se encuentra en otro lugar en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

** incluye estudios de extensión abiertos

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveítis

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis no infecciosa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

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

Reacciones en el sitio de inyección

En los estudios controlados pivotaes en adultos y niños, 12.9% de los tratados con Humira desarrolló reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron tratamiento control. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron discontinuar el fármaco.

Infecciones

En los estudios controlados pivotaes en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente año en los pacientes tratados con Humira y de 1.46 por paciente año en los pacientes control. La incidencia de infecciones graves fue de 0.04 por paciente año en los pacientes tratados con Humira y de 0.03 por paciente año en los pacientes control. Las infecciones fueron principalmente nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con Humira tras la resolución de la infección.

En estudios controlados y abiertos, adultos y pediátricos. con Humira, se han informado infecciones serias (incluyendo infecciones fatales, que ocurrieron raramente), las cuales incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo TBC miliar y ubicaciones extrapulmonares) e infecciones invasivas oportunistas (ej. histoplasmosis diseminada, neumonía por pneumocistis carinii, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias malignas y Trastornos Linfoproliferativos

No se observaron neoplasias malignas en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 pacientes año durante estudios de Humira en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con Humira realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los estudios pivotaes de Humira en adultos de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, artritis psoriática, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hidradenitis supurativa, psoriasis, y uveitis, neoplasias malignas, otros distintos de linfoma y cáncer de piel de tipo no melanoma, se observaron en una tasa (intervalo de confianza 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con Humira vs una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000

pacientes-año entre 3444 pacientes control (mediana de duración del tratamiento fue de 4.0 meses para Humira y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza 95%) de cánceres de piel tipo no melanoma fue 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con Humira y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 pacientes-año entre pacientes control. De estos cánceres de piel, los carcinomas de células escamosas ocurrieron en tasas (intervalo de confianza 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con Humira y 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 pacientes-año entre los pacientes control.

La tasa (intervalo de confianza 95%) de linfomas fue 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 pacientes-año entre pacientes tratados con Humira y 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 pacientes-año entre pacientes control.

La tasa observada de neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cánceres de piel no melanoma, es aproximadamente 8.5 por 1000 pacientes año en la porción controlada de los estudios clínicos y en los estudios de extensión abiertos en curso y completados. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 pacientes año y la tasa observada de linfomas es aproximadamente 1.3 por 1000 pacientes año. La mediana de duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyeron 6427 pacientes que estuvieron con Humira por al menos 1 año o que desarrollaron una neoplasia maligna dentro del año de inicio de terapia, representando sobre 26439.6 pacientes año de terapia.

Autoanticuerpos

En los estudios I-V en AR, se realizaron análisis de autoanticuerpos en las muestras de suero de pacientes en múltiples puntos de tiempo. En estos estudios adecuados y bien controlados, 11.9% de los pacientes tratados con Humira y 8.1% de los pacientes tratados con placebo y control activo, que tenían títulos de anticuerpos antinucleares negativos en el estado basal reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con Humira en todos los estudios para AR, APs y EA, desarrollaron signos clínicos sugerentes de un nuevo inicio de un síndrome tipo lupus. Los pacientes mejoraron después de la discontinuación de la terapia. Ningún paciente desarrolló nefritis lúpica ni presentó síntomas de sistema nervioso central. El impacto del tratamiento a largo plazo con Humira sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes se desconoce.

Psoriasis: Nuevo inicio o Empeoramiento

Casos de nuevos inicios de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar, y casos de empeoramiento de psoriasis pre-existente se han reportado con el uso de bloqueadores de TNF, incluyendo Humira. Muchos de estos pacientes estaban tomando inmunosupresores concomitantes (ej, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes habían mejorado su psoriasis después de la discontinuación de su bloqueador de TNF. Algunos pacientes habían tenido recurrencias de la psoriasis cuando ellos fueron re-tratados con un bloqueador de TNF diferente. Se debe considerar la discontinuación de Humira para los casos severos y aquellos que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevación de las Enzimas Hepáticas

En estudios Fase 3 controlados de Humira (40 mg SC semana por medio) en pacientes con AR y APs con una duración de período control que varió de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN (límite superior normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con HUMIRA y 1.6% de los pacientes tratados-control. Debido a que muchos de los pacientes en estos estudios también estaban tomando medicamentos que causan elevaciones de las enzimas hepáticas (ej. AINEs, MTX), la relación entre Humira y las elevaciones de las enzimas hepáticas no es clara. En estudios controlados Fase 3 de Humira (dosis inicial de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg semana por medio), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período control que varió de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con Humira y 0.9% de los pacientes tratados-control. En estudios controlados Fase 3 de Humira (dosis inicial de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg semana por medio), en pacientes con colitis ulcerosa con una duración del período control que varió de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurrieron en 1.5% de los pacientes tratados con Humira y 1.0% de los pacientes tratados-control. En estudios controlados Fase 3 de Humira (dosis inicial de 80 mg y luego 40 mg semana por medio), en pacientes con psoriasis en placa con una duración del período control que varió de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con Humira y 1.8% de los pacientes tratados-control.

En estudios controlados de Humira (con dosis inicial de 160 mg a la Semana 0 y 80 mg a la Semana 2, seguidos de 40 mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con Humira y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados Fase 3 de Humira (40 mg semana por medio), en pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) con un período control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurrieron en 2.1% de los pacientes tratados con Humira y 0.8% de los pacientes tratados-control.

En estudios controlados Fase 3 de Humira en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían 4 a 17 años, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN en 6.1% de los pacientes tratados con Humira y en 1.3% de los pacientes tratados-control. La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron con el uso de metotrexato concomitante. No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ ULN en el estudio Fase 3 de Humira en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían 2 a <4 años.

En el estudio de fase 3 de Humira en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes tratados con Humira y un grupo control las elevaciones de ALT fue $\geq 3 \times \text{ULN}$ ocurridas en 2.4 % de los pacientes tratados con Humira y de 2.4% en los pacientes control.

No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ en los estudios de Fase 3 de Humira en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A través de todas las indicaciones, los pacientes en estudios clínicos con ALT elevado estaban asintomáticos y en la mayoría de los casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con tratamiento continuado. Sin embargo, hubo reportes post-comercialización muy raros de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibían bloqueadores de TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal con el tratamiento con adalimumab permanece poco clara.

Tratamiento Concomitante con Azatioprina/6-Mercaptopurina

En estudios en enfermedad de Crohn en adultos, se observaron incidencias más altas de malignidades y eventos adversos serios relacionados con infección con la combinación de Humira y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con Humira solo.

Eventos Adversos Adicionales de la Vigilancia Post Comercialización o Estudios Clínicos Fase IV

Se han reportado eventos adversos durante el uso después de la aprobación de Humira. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente desde una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de Humira.

Tabla7 Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Post Comercialización o de Estudios Clínicos Fase IV	
Sistema Corporal	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénico, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxis, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (ej, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácico y del mediastino	Embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Stevens Johnson, angioedema, nuevo inicio o empeoramiento de psoriasis (incluyendo psoriasis palmoplantar pustular), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome tipo lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia
* Mayor información se encuentra en otro lugar en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas. (**) Ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del TNF, incluyendo Humira	

SOBREDOSIS

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de Humira en seres humanos. No se han observado toxicidades limitantes de la dosis durante los estudios clínicos de HUMIRA. Se han administrado múltiples dosis de hasta 10 mg/kg a pacientes en estudios clínicos sin evidencia de toxicidades limitantes de dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar en el paciente la aparición de signos o síntomas de efectos o reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

General

Adalimumab se une específicamente al TNF y neutraliza la función biológica del TNF al bloquear su interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75 del TNF. El TNF es una citoquina natural que interviene en respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. Se encuentran concentraciones elevadas de TNF en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea, incluyendo artritis idiopática juvenil, artritis psoriática y Espondilitis Anquilosante y tiene un papel importante tanto en la inflamación patológica como en la destrucción articular, que son características de estas enfermedades. También se encontraron niveles elevados de TNF en las placas de psoriasis (Ps). En psoriasis en placa, el tratamiento con Humira puede disminuir el grosor epidérmico y la infiltración de células inflamatorias. También se han encontrado niveles elevados de TNF en las lesiones de hidradenitis supurativa (HS). La relación entre estas actividades farmacodinámicas y el(los) mecanismo(s) por el cual Humira ejerce sus efectos clínicos se desconoce.

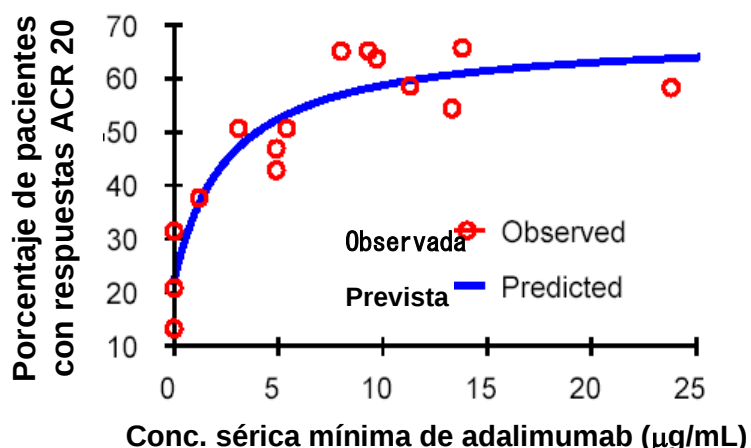
Adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por TNF, incluidos los cambios en las concentraciones de las moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con una IC_{50} de $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmacodinámica

Después del tratamiento con Humira, se observó una rápida disminución en los niveles de reactantes de fase aguda de la inflamación (proteína C reactiva [PCR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]) y citoquinas séricas (IL-6) en comparación con los valores basales en pacientes con AR. También se observó una rápida disminución en los niveles de PCR en pacientes con AIJ, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidradenitis supurativa, así como también una reducción significativa en la expresión de TNF y marcadores inflamatorios tales como antígeno leucocitario humano (HLA-DR) y mieloperoxidasa (MPO) en el colon de pacientes con enfermedad de Crohn. Los niveles séricos de las metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que producen la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago, también disminuyeron tras la administración de Humira. Los pacientes con AR, APs y EA a menudo presentan una anemia leve a moderada y una disminución del recuento de linfocitos, así como un aumento del recuento de neutrófilos y plaquetas. Los pacientes tratados con Humira generalmente experimentaron una mejoría de estos signos hematológicos de inflamación crónica.

La relación concentración sérica-eficacia de adalimumab conforme a los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR 20) parece seguir la ecuación de E_{max} de Hill, como se muestra a continuación:

Figura 1: Relación Concentración-Eficacia



Se obtuvieron estimados de CE_{50} desde 0,8 a 1,4 $\mu\text{g/mL}$ a través del modelo farmacocinético/farmacodinámico del recuento de articulaciones inflamadas, el recuento de articulaciones dolorosas y la respuesta ACR 20 de pacientes que participaron en estudios fases II y III.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración de una dosis subcutánea (SC) única de 40 mg de adalimumab a 59 sujetos adultos sanos, la absorción y distribución de adalimumab fueron lentas, alcanzándose la concentración media sérica máxima aproximadamente cinco días después de la administración. La biodisponibilidad promedio absoluta de adalimumab estimada a partir de tres estudios después de una dosis subcutánea única de 40 mg, fue de 64%.

Distribución y eliminación

Se determinó la farmacocinética de dosis única de adalimumab en varios estudios con dosis intravenosas de entre 0.25 y 10 mg/kg. El volumen de distribución (V_{ss}) varió entre 4.7 y 6.0 L, lo que indica que adalimumab se distribuye de manera aproximadamente uniforme entre el líquido vascular y extravascular. Adalimumab se elimina lentamente, con clearances habituales por debajo de 12 mL/h. La media de la vida media de la fase terminal fue de aproximadamente

dos semanas, en un rango de 10 a 20 días en los diferentes estudios. El clearance y la vida media no cambiaron relativamente a través del rango de dosis estudiado y la vida media terminal fue similar tras la administración intravenosa y subcutánea. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial de varios pacientes con AR variaron entre 31% a 96% con respecto a los valores en el suero.

Farmacocinética en estado de equilibrio

La acumulación de adalimumab fue predecible basándose en la vida media tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab semana por medio a pacientes con AR, con concentraciones medias mínimas en estado de equilibrio de aproximadamente 5 mcg/mL (sin metotrexato (MTX) concomitante) y 8 a 9 mcg/mL (con MTX concomitante), respectivamente. Las concentraciones séricas mínimas en estado de equilibrio de adalimumab aumentaron de manera aproximadamente proporcional con la dosis tras la administración de 20, 40 y 80 mg semana por medio y una vez a la semana por vía subcutánea. En estudios a largo plazo con un tratamiento de más de dos años no se observaron cambios en el clearance con el tiempo.

En pacientes con psoriasis, la media de la concentración mínima estado estable fue 5 mcg/mL durante el tratamiento con adalimumab 40 mg semana por medio sin metotrexato concomitante.

En pacientes con hidradenitis supurativa, una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg en la Semana 2, alcanzó concentraciones séricas promedio de aproximadamente 7 a 8 mcg/mL a la Semana 2 y Semana 4. La concentración mínima promedio en estado de equilibrio desde la Semana 12 a la semana 36, fueron aproximadamente 8 a 10 mcg/mL durante el tratamiento con 40 mg de adalimumab cada semana.

En pacientes con uveítis, una carga de una dosis de 80 mg de adalimumab en la semana 0 seguido de 40 mg de adalimumab en semana alterna empezando en la semana 1 resultaron en concentraciones de estado de equilibrio de aproximadamente 8 a 10 mcg/mL.

Análisis farmacocinéticos de población, y modelado y simulación farmacocinética/farmacodinámica predijeron una exposición y eficacia de adalimumab comparable en pacientes tratados con 80 mg semana por medio, al comparar con el uso de 40 mg cada semana (incluyendo pacientes adultos con AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes adolescentes con HS, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con EC).

Los análisis farmacocinéticos de población con datos de más de 1200 pacientes revelaron que la administración concomitante de MTX tuvo un efecto intrínseco sobre el clearance aparente de adalimumab (CL/F) (ver **INTERACCIONES DE DROGAS**). Como se esperaba, se observó una tendencia a un clearance aparentemente mayor de adalimumab con un aumento del peso corporal y en presencia de anticuerpos anti-adalimumab.

También se identificaron otros factores menos importantes; se pronosticó un clearance aparentemente mayor en pacientes tratados con dosis menores a la dosis recomendada, así

como en pacientes con concentraciones elevadas de factor reumatoideo o PCR. Estos factores probablemente no sean importantes desde el punto de vista clínico.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab semana por medio en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la media ($\pm$ DE) de la concentración sérica mínima en la Semana 68 fue 8.0 ± 4.6 mcg/mL.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 160 mg de Humira en la Semana 0 seguida por 80 mg de adalimumab en la Semana 2 alcanza niveles medios séricos mínimos de adalimumab de aproximadamente 12 mcg/mL en la Semana 2 y Semana 4. Una media de niveles mínimos de estado estable de aproximadamente 7 mcg/mL se observó en la Semana 24 y Semana 56 en los pacientes con enfermedad de Crohn después de recibir una dosis de 40 mg de adalimumab semana por medio.

En pacientes con colitis ulcerosa, la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida por 80 mg de adalimumab en la Semana 2 alcanza niveles séricos mínimos de adalimumab de aproximadamente 12 mcg/mL durante el período de inducción. Una media de niveles mínimos de estado estable de aproximadamente 8 mcg/mL se observó en pacientes con colitis ulcerosa que recibían una dosis de mantención de 40 mg de adalimumab semana por medio.

Poblaciones especiales

Se investigó la farmacocinética en poblaciones especiales por medio de análisis farmacocinéticos de poblaciones.

Geriatría

La edad pareció tener un efecto mínimo sobre el clearance aparente de adalimumab. En los análisis de poblaciones, los clearances medios ajustados por el peso en pacientes de 40 a 65 años de edad (n = 850) y ≥ 65 años (n = 287) fueron de 0.33 y 0.30 mL/h/kg, respectivamente.

Pediatría

Después de la administración de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) subcutáneamente semana por medio a pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) que tenían 4 a 17 años de edad, la concentración sérica media mínima estado estable de adalimumab (valores medidos desde la Semana 20 a 48) fue 5.6 ± 5.6 µg/mL (102% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y 10.9 ± 5.2 µg/mL (47.7% CV) con metotrexato concomitante. Las concentraciones séricas medias mínimas estado estable de adalimumab para pacientes que pesan < 30 kg que recibieron 20 mg adalimumab subcutáneamente semana por medio sin metotrexato concomitante o con metotrexato concomitante fueron 6.8 µg/mL y 10.9 µg/mL, respectivamente. Las concentraciones séricas medias mínimas estado estable para pacientes que pesan ≥ 30 kg que recibieron 40 mg adalimumab subcutáneamente semana por medio sin metotrexato concomitante o con metotrexato concomitante fueron 6.6 µg/mL y 8.1 µg/mL, respectivamente. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían 2- <4 años de edad o de 4 años y más que pesaban <15 kg dosificados con adalimumab 24 mg/m², la concentración sérica

media mínima estado estable de adalimumab fue $6.0 \pm 6.1 \mu\text{g/mL}$ (101% CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $7.9 \pm 5.6 \mu\text{g/mL}$ (71.2% CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m^2 (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas a pacientes con artritis relacionada con entesitis, la concentración mínima promedio del adalimumab en suero en estado de equilibrio (valores medidos a la semana 24) fue $8.8 \pm 6.6 \text{ mcg/mL}$ en el tratamiento con adalimumab sin uso concomitante de metotrexato y $11.8 \pm 4.3 \text{ mcg/mL}$ con la administración concomitante de metotrexato.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn moderada a severamente activa, la dosis de inducción de adalimumab de etiqueta abierta fue 160/80mg u 80/40mg a las Semanas 0 y 2, respectivamente, dependiente del límite en el peso corporal a 40 Kg. A la Semana 4, los pacientes fueron ordenados aleatoriamente 1:1 ya fuera a la Dosis Estándar (40/20 mg en semanas alternas) o Dosis Baja (20/10 mg en semanas alternas) según los grupos de tratamiento de mantenimiento basados en su peso corporal. La media ($\pm\text{DE}$) de las concentraciones mínimas del adalimumab en suero que fueron alcanzadas a la Semana 4 fueron $15.7 \pm 6.6 \text{ mcg/mL}$ para los pacientes $\geq 40 \text{ Kg}$ (160/80 mg) y $10.6 \pm 6.1 \text{ mcg/mL}$ para los pacientes $< 40 \text{ Kg}$ (80/40 mg).

Para los pacientes que continuaron con su terapia aleatoria, la media ($\pm\text{DE}$) de las concentraciones mínimas del adalimumab en suero a la Semana 52 fueron $9.5 \pm 5.6 \text{ mcg/mL}$ para el grupo de Dosis Estándar y $3.5 \pm 2.2 \text{ mcg/mL}$ para el grupo de Dosis Baja. El promedio de las concentraciones mínimas se mantuvieron en los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento con adalimumab en semanas alternas durante 52 semanas. Para aquellos pacientes en los cuales se incrementó el régimen de la dosis de semanas alternas a régimen semanal, la media ($\pm\text{DE}$) de las concentraciones mínimas del adalimumab en suero a la Semana 52 fueron $15.3 \pm 11.4 \text{ mcg/mL}$ (40/20 mg, semanalmente) y $6.7 \pm 3.5 \text{ mcg/mL}$ (20/10 mg, semanalmente).

Luego de la administración de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg) por vía subcutánea en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica, la media $\pm\text{DE}$ de las concentraciones mínimas de adalimumab en estado de equilibrio, fue aproximadamente $7.4 \pm 5.8 \text{ mcg/mL}$ (79% CV).

La exposición a Adalimumab en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS) se ha predicho usando un modelo farmacocinético de población y simulación basada en la farmacocinética en pacientes pediátricos para otras indicaciones (psoriasis pediátrica, artritis juvenil idiopática, Enfermedad de Chron pediátrica y artritis relacionada con entesitis). La dosis de 40mg cada dos semanas recomendada para HS en adolescentes es predicha para proveer una exposición sérica de adalimumab similar a la observada en pacientes adultos que están recibiendo la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas.

Género

No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género después de realizar una corrección en función del peso corporal.

Raza

No cabe esperar diferencias en el clearance de inmunoglobulinas entre razas. A partir de información limitada sobre individuos no caucásicos, no se observaron diferencias farmacocinéticas importantes para adalimumab.

Insuficiencia hepática y renal

No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Enfermedades

Los voluntarios sanos y los pacientes con AR mostraron una farmacocinética de adalimumab similar.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLINICOS

Los datos preclínicos no indican un riesgo especial para el ser humano basándose en estudios de toxicidad de dosis única, toxicidad por dosis repetidas y genotoxicidad.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo de adalimumab en animales para evaluar el potencial carcinogénico o su efecto sobre la fertilidad.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de adalimumab en la prueba de micronúcleos en ratones *in vivo* ni en la prueba de *Salmonella-Escherichia coli* (Ames), respectivamente.

DESCRIPCION DE ESTUDIOS CLINICOS**Adultos****ESTUDIOS CLINICOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA**

Adalimumab se evaluó en más de 3000 pacientes en todos los estudios clínicos de artritis reumatoidea. La eficacia y seguridad de Adalimumab se evaluaron en cinco estudios randomizados, doble-ciego y bien-controlados.

Algunos pacientes se trataron por más de 60 meses. Algunos pacientes fueron tratados por hasta 120 meses de duración. En dos estudios cruzados randomizados de pacientes activos versus control, simple ciego y de dos periodos se evaluaron el dolor en el sitio de la inyección de Humira 40 mg/0.4 mL comparado con Humira 40 mg/0.8 mL.

El estudio I en AR (DE009) evaluó 271 pacientes con AR moderada a severamente activa ≥ 18 años de edad, que no habían respondido al tratamiento con al menos uno pero no más de cuatro fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARDs) (p. Ej., hidroxicloroquina, oro oral o inyectable, azatioprina, D-penicilamina, sulfasalazina), y tuvieron

una eficacia insuficiente con MTX en dosis de 12.5 a 25 mg (10 mg si eran intolerantes a MTX) por semana y en los que la dosis de MTX se mantuvo constante en 10 a 25 mg por semana. Los pacientes tenían ≥ 6 articulaciones inflamadas y ≥ 9 articulaciones dolorosas y una AR diagnosticada de acuerdo a los criterios ACR. Se administraron dosis de 20, 40 u 80 mg de Adalimumab o placebo semana por medio durante 24 semanas.

El estudio II en AR (DE011) evaluó 544 pacientes con AR moderada a severamente activa que tenían ≥ 18 años de edad y que no habían respondido al tratamiento con al menos un DMARD (por ej., MTX, sulfasalazina, hidroxicloroquina, oro oral o inyectable, D-penicilamina, azatioprina). Los pacientes tenían ≥ 10 articulaciones inflamadas y ≥ 12 articulaciones dolorosas y también fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios ACR. Se administraron dosis de 20 ó 40 mg de Adalimumab por inyección subcutánea semana por medio con placebo en las semanas alternas o cada semana durante 26 semanas; se administró placebo cada semana durante el mismo período de tiempo.

El estudio III en AR (DE019) evaluó 619 pacientes con AR moderada a severamente activa que tenían ≥ 18 años de edad, tenían eficacia insuficiente a MTX en dosis de 12.5 a 25 mg (10 mg si eran intolerantes a MTX) cada semana y en los que la dosis de MTX se mantuvo constante en 12.5 a 25 mg cada semana. A diferencia del estudio I en AR, no era necesario que los pacientes en el estudio III en AR hubieran fallado al tratamiento con algún DMARDs distinto de MTX. Los pacientes tenían ≥ 6 articulaciones inflamadas y ≥ 9 articulaciones dolorosas y se diagnosticó AR de acuerdo a los criterios ACR.

En este estudio hubo tres grupos. El primero recibió inyecciones de placebo cada semana durante 52 semanas. El segundo recibió 20 mg de Adalimumab cada semana durante 52 semanas. El tercer grupo recibió 40 mg de Adalimumab semana por medio con inyecciones de placebo las semanas alternas. Al final de las primeras 52 semanas, 457 pacientes fueron reclutados en una fase de extensión abierta en la cual recibieron 40 mg de Adalimumab/MTX semana por medio hasta 10 años.

El estudio IV en AR (DE031) evaluó 636 pacientes con AR moderada a severamente activa que tenían ≥ 18 años de edad. Estos pacientes cumplían con los criterios ACR para diagnóstico de AR durante al menos tres meses y tenían al menos 6 articulaciones inflamadas y 9 articulaciones dolorosas. Se permitió que los pacientes fueran ya sea naïve para DMARD o que mantuvieran su tratamiento reumatológico previo siempre que éste fuera estable durante un mínimo de 28 días. Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para recibir 40 mg de Adalimumab o placebo semana por medio durante 24 semanas.

El estudio V en AR (DE013) evaluó 799 pacientes adultos naïve para metotrexato, con artritis reumatoidea temprana moderada a severamente activa (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). Este estudio evaluó la eficacia de la terapia combinada de Adalimumab 40mg semana por medio/ metotrexato, monoterapia con Adalimumab 40 mg semana por medio y monoterapia con metotrexato en la reducción de los signos y síntomas de AR y el índice de progresión del daño articular en artritis reumatoidea por 104 semanas. Luego de completar las 104 semanas, 497 pacientes se enrolaron en un estudio de etiqueta abierta en el cual se administraron 40 mg de Humira cada dos semanas hasta por 10 años.

En los estudios VI y VII de AR se evaluaron 60 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa ≥ 18 años. Los pacientes enrolados eran usuarios actuales de Humira 40 mg/0.8 mL o pacientes naïve a biológicos que empezaron Humira 40 mg/0.8 mL y se midió su promedio de dolor en el sitio de inyección como al menos de 3 cm (en un 0-10 cm VAS). Los pacientes fueron randomizados para recibir una dosis de Humira 40 mg/0.8 mL de Humira o de Humira 40 mg/0.4 mL seguidos de una única inyección del tratamiento opuesto en sus próximas dosis.

Los resultados de los estudios I-V AR se expresaron como porcentaje de pacientes con mejoría de la AR utilizando los criterios de respuesta ACR. El objetivo primario en los estudios I, II y III en AR y el objetivo secundario en el estudio IV en AR fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la semana 24 ó 26. El objetivo primario en el estudio V en AR fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los estudios III y V en AR tenían un objetivo primario adicional a las 52 semanas de retraso en la progresión de la enfermedad (detectado en los resultados radiográficos). El estudio III en AR también tenía un objetivo primario de cambios en la calidad de vida. El objetivo final primario en los estudios VI y VII de AR fueron dolor inmediato en el sitio de la inyección medido por un VAS de 0-10 cm.

Respuesta clínica

Estudios I, II y III

El porcentaje de pacientes tratados con Adalimumab que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue consistente a través de los tres estudios. Los resultados de los tres estudios se resumen en la tabla 8.

Tabla 8: Respuestas ACR en estudios controlados con placebo (porcentaje de pacientes)						
Respuesta	Estudio I ^{a*} en AR		Estudio II ^{a*} en AR		Estudio III ^{a*} en AR	
	Placebo/ MTX n = 60	HUMIRA ^b / MTX N = 63	Placebo n = 110	HUMIRA ^b *n = 113	Placebo/MTX n = 200	HUMIRA ^b / MTX n = 207
ACR 20						
6 meses	13.3 %	65.1 %	19.1 %	46.0 %	29.5 %	63.3 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	24.0 %	58.9 %
ACR 50						
6 meses	6.7 %	52.4 %	8.2 %	22.1 %	9.5 %	39.1 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	9.5 %	41.5 %
ACR 70						
6 meses	3.3 %	23.8 %	1.8 %	12.4 %	2.5 %	20.8 %
12 meses	NA	NA	NA	NA	4.5 %	23.2 %

^a Estudio I en AR a las 24 semanas, estudio II en AR a las 26 semanas y estudio III en AR a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg de HUMIRA administrados semana por medio

* $p < 0,01$, HUMIRA vs placebo en todos los tiempos de ACR 20, 50, 70

Los pacientes que recibieron Humira 40 mg cada semana en el estudio II en AR también alcanzaron tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70 estadísticamente significativas de 53.4%, 35.0 % y 18.4 %, respectivamente, a los seis meses.

En la tabla 9 se muestran los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR del estudio III en AR. Los resultados presentados a continuación son generalmente representativos de cada estudio realizado.

Las tasas de respuesta ACR y la mejoría en todos los criterios de respuesta ACR se mantuvieron a la semana 104. En los 2 años del estudio III de AR, el 24% de los pacientes tratados con Humira lograron una mayor respuesta clínica, definida como el mantenimiento de una respuesta ACR 70 por un período de 6 meses. Las respuestas ACR se mantuvieron en proporciones similares de pacientes hasta por 60 meses con tratamiento continuo de Humira en la sección abierta del estudio III de AR.

En la extensión abierta del estudio III en AR, la mayoría de los pacientes que eran respondedores ACR mantuvieron la respuesta cuando se siguieron por hasta 10 años. De 207 pacientes que fueron randomizados a Humira 40 mg semana por medio, 114 pacientes continuaron con Humira 40 mg semana por medio por 5 años. Entre aquellos, 86 pacientes (75.4%) tenían respuestas ACR 20; 72 pacientes (63.2%) tenían respuestas ACR 50; y 41 pacientes (36%) tenían respuestas ACR 70. De 207 pacientes, 81 pacientes continuaron con Humira 40 mg semana por medio por 10 años. Entre aquellos, 64 pacientes (79.0%) tenían respuestas ACR 20; 56 pacientes (69.1%) tenían respuestas ACR 50; y 43 pacientes (53.1%) tenían respuestas ACR 70.

Tabla 9: Componentes de la respuesta ACR en el estudio III en AR

Parámetro (mediana)	Placebo/MTX (n = 200)			HUMIRA ^a /MTX (n = 207)		
	Basal	Semana 24	Semana 52	Basal	Semana 24	Semana 52
Número de articulaciones dolorosas (0-68)	26.0	15.0	15.0	24.0	8.0*	6.0*
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	17.0	11.0	11.0	18.0	5.0*	4.0*
Evaluación global del médico sobre la actividad de la enfermedad ^b	63.0	35.0	38.0	65.0	20.0*	16.0*
Evaluación global del paciente sobre la actividad de la enfermedad ^b	53.5	39.0	43.0	52.0	20.0*	18.0*
Dolor ^b	59.5	38.0	46.0	58.0	21.0*	19.0*
Índice de discapacidad	1.50	1.25	1.25	1.50	0.75*	0.75*

(HAQ) ^c						
PCR (mg /L)	10.0	9.0	9.0	10.0	4.0*	4.0*

^a 40 mg de HUMIRA administrados semana por medio

^b Escala visual análoga; 0 = mejor, 100 = peor

^c Índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)², 0 = mejor, 3 = peor, mide la capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, alcanzar objetos, agarrar objetos, mantener la higiene personal y mantener la actividad diaria

* $p < 0,001$, HUMIRA vs placebo, basado en el cambio medio respecto del basal

En el estudio III en AR, 84,7 % de los pacientes con respuestas ACR 20 en la semana 24 mantuvo la respuesta a las 52 semanas. Las siguientes figuras ilustran la duración de las respuestas ACR 20 a HUMIRA en los estudios III y II.

Figura 2: Respuestas ACR 20 en el estudio III en AR durante 52 semanas

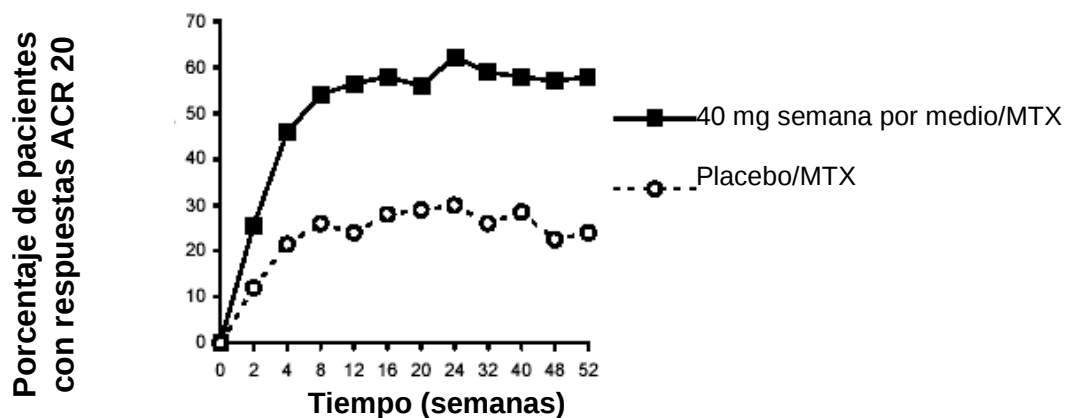
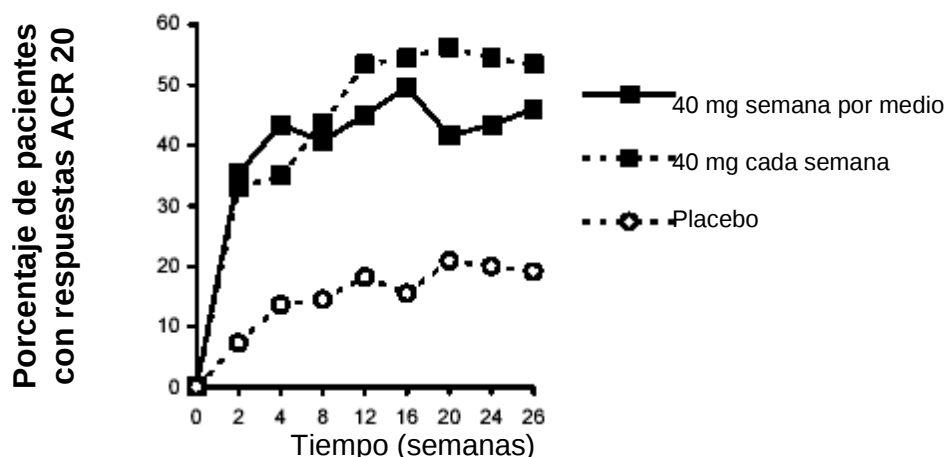


Figura 3: Respuestas ACR 20 en el estudio II en AR durante 26 semanas



Estudio IV en AR

La respuesta ACR 20 de los pacientes tratados con Humira más cuidados estándar fue estadísticamente significativamente mejor que en pacientes tratados con placebo más cuidados estándar ($p < 0,001$). No se observaron reacciones adversas específicas relacionadas con la combinación de Humira y otros DMARDs.

En los estudios I-IV en AR, los pacientes tratados con Humira alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 con mayor rapidez y con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo. En el estudio I en AR, se observó una diferencia estadísticamente significativa en las respuestas ACR 20 en la semana 1 (primera visita del estudio) entre los pacientes tratados con Humira (26.0 %) y placebo (5.0 %). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en las respuestas ACR 20 en los estudios II, III y IV en AR en la semana 2 (primera visita del estudio) entre los pacientes tratados con Humira (36.4 %, 29.1 % y 33.7 %, respectivamente) y placebo (7.3 %, 13.0 % y 8.6 %, respectivamente). Se observó un patrón similar de tiempo transcurrido hasta las primeras respuestas ACR 50 y 70 en los cuatro estudios.

Algunos pacientes no tratados en forma concomitante con MTX pueden obtener un beneficio adicional si aumentan la frecuencia de administración de Humira a 40 mg cada semana. Esto se confirmó en un estudio a largo plazo de diseño abierto en el que pacientes con una respuesta incompleta aumentaron la frecuencia de administración de 40 mg semana por medio a 40 mg semanalmente.

Estudio V en AR

En el estudio V en AR en pacientes con artritis reumatoidea temprana que eran naive para metotrexato, la terapia combinada con Humira y metotrexato condujo a respuestas ACR más rápidas y significativamente mayores que la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con Humira en la semana 52 y las respuestas fueron sostenidas hasta la semana 104 (véase tabla 10).

En la semana 52 todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR mejoraron con la terapia Humira/metotrexato y las mejorías se mantuvieron hasta la semana 104.

Sobre los dos años de estudio, 48.5 % de los pacientes que recibieron terapia combinada con Humira/metotrexato alcanzaron una mayor respuesta clínica (ACR 70 por seis meses continuos) comparado con 27.2% de pacientes que recibieron monoterapia con metotrexato ($p<0.001$) y 24.5% de pacientes que recibieron monoterapia con Humira ($p<0.001$).

**Tabla 10: Respuesta ACR en el Estudio V en AR
(Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX ^b N= 257	Humira ^c N=274	Humira /MTX N= 268
ACR 20			
Semana 52	62.6%	54.4%	72.8%
Semana 104	56.0%	49.3%	69.4%
ACR 50			
Semana 52	45.9%	41.2%	61.6%
Semana 104	42.8%	36.9%	59.0%
ACR 70			
Semana 52	27.2%	25.9%	45.5%
Semana 104	28.4%	28.1%	46.6%
Mejor respuesta Clínica^a			
Semana 104	27.2%	24.5%	48.5%
^a Una mayor respuesta clínica se definió como alcanzar una respuesta ACR70 por un período continuo de seis meses ^b $p<0.05$, Humira/MTX vs. MTX para ACR 20; $p<0.001$, Humira/MTX vs. MTX para ACR 50 y 70, y una mayor respuesta clínica ^c $p<0.001$, Humira/MTX vs. Humira			

En la extensión de etiqueta abierta para el estudio V de AR, los valores de respuesta de ACR se mantuvieron hasta por 10 años evaluados. De los 542 pacientes que fueron randomizados a Humira 40 mg cada dos semanas, 170 pacientes continuaron con Humira 40 mg cada dos semanas durante los 10 años. De estos, 154 pacientes (90.6%) tuvieron respuestas ACR 20; 127 pacientes (74.7%) tuvieron respuestas ACR 50 y 103 pacientes (60%) tuvieron respuestas ACR 70.

En la semana 52, 42.9% de los pacientes que recibieron terapia combinada Humira/metotrexato alcanzaron remisión clínica (Puntaje de actividad de la enfermedad Disease Activity Score (DAS28) <2.6) comparado con 20.6% de pacientes que recibieron monoterapia con metotrexato y 23.4% de pacientes que recibieron monoterapia con Humira. La terapia combinada de Humira/metotrexato fue clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato ($p<0.001$) y a la monoterapia con Humira ($p<0.001$), en alcanzar

un estado bajo de enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severa recientemente diagnosticada (véase Tabla 11).

De los 342 sujetos originalmente randomizados a monoterapia con Humira o a la combinación Humira/metotrexato, que entraron en el estudio de extensión de etiqueta abierta, 171 sujetos completaron 10 años de tratamiento con Humira. De estos, 109 sujetos (63.7%) fueron reportados en remisión a los 10 años.

Tabla 11: Respuesta DAS28 en el Estudio V en AR

Respuesta DAS28	MTX N= 257	Humira N=274	Humira/MTX N= 268
Semana 52			
Basal (media)	6.3	6.4	6.3
Media de cambios desde la basal (Media $\pm$ SD)	-2.8 $\pm$ 1.4 ^a	-2.8 $\pm$ 1.5 ^b	-3.6 $\pm$ 1.3
Porcentaje de Pacientes en remisión (DAS28<2.6)	20.6% ^a	23.4% ^b	42.9%*
Semana 104			
Basal (media)	6.3	6.3	6.3
Media de cambios desde la basal (Media $\pm$ SD)	-3.1 $\pm$ 1.4 ^a	-3.2 $\pm$ 1.4 ^b	-3.8 $\pm$ 1.3

^a p<0.001, Humira/metotrexato vs metotrexato

^b p<0.001, Humira/metotrexato vs Humira

Respuesta radiográfica

En el estudio III en AR, donde los pacientes tratados con Humira tenían una duración media de artritis reumatoidea de aproximadamente 11 años, el daño estructural de la articulación se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio en el puntaje de Sharp total modificado y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje de estrechamiento del espacio articular (EEA). Se evaluaron radiografías de manos/muñecas y del antepié en el período basal, 6 meses y 12 meses. En la tabla 12 se presentan los resultados a los 12 meses. Se observó una diferencia estadísticamente significativa para el cambio en el puntaje de Sharp total modificado (SST) y en el puntaje de erosión a los 6 meses, y se mantuvo a los 12 meses.

Los pacientes tratados con Humira/MTX demostraron menos progresión radiográfica que los pacientes que recibieron sólo MTX a las 52 semanas.

Tabla 12: Cambio radiográfico a través de 12 meses en el estudio III en AR con antecedente de MTX

	Placebo N = 200	Humira ^a N = 207	Diferencia entre Humira ^a y placebo	Valor p
--	--------------------	--------------------------------	--	---------

Cambio en el puntaje total de Sharp modificado (media)	2.7	0.1	-2.6	$\leq 0.001^b$
Cambio en erosiones (media)	1.6	0.0	-1.6	≤ 0.001
Sin erosiones nuevas (% de pacientes)	46.2	62.9	16.7	≤ 0.001
Cambio en el puntaje de EEA (media)	1.0	0.1	-0.9	0.002
^a 40 mg administrados semana por medio ^b Basado en el análisis de categoría de ANCOVA				

En la extensión abierta del estudio III de AR, el 77% de los pacientes originales tratados con cualquier dosis de Humira fueron evaluados radiográficamente a los 2 años. Los pacientes mantuvieron inhibición del deterioro estructural medido por el TSS; el 54% no tuvo progresión del deterioro estructural según lo define un cambio en el TSS de cero o menos. Cincuenta y cinco por ciento (55%) de los pacientes originalmente tratados con 40 mg de Humira semana por medio, fueron evaluados radiográficamente a los 5 años. Los pacientes que habían continuado con inhibición del deterioro estructural con 50% no mostraron progresión del daño estructural, definido por un cambio en el TSS de cero o menos.

En la extensión abierta del estudio III en AR, la reducción en la tasa de progresión del daño estructural se mantiene por 8 y 10 años en un subconjunto de pacientes. A los 8 años, 81 de 207 pacientes originalmente tratados con Humira 40 mg semana por medio se evaluaron radiográficamente. Entre aquellos, 48 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el estado basal en el mTSS de 0.5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes originalmente tratados con Humira 40 mg semana por medio fueron evaluados radiográficamente. Entre aquellos, 40 pacientes no mostraron progresión del daño estructural definido por un cambio desde el estado basal en el mTSS de 0.5 o menos.

En el Estudio V en AR, el daño estructural de la articulación se evaluó como en el estudio III en AR. En el grupo con la combinación Humira/metotrexato se observó una mayor inhibición de la progresión radiográfica, evaluada por cambios en el SST, puntaje de erosión y EEA, comparado con el grupo de monoterapia ya sea con metotrexato o con Humira en la semana 52 así como en la semana 104 (ver tabla 13).

Tabla 13: Media de cambios radiográficos en la semana 52 en el Estudio V en AR

	MTX ^a N=257 (95% intervalo de confianza)	Humira ^b N=274 (95% intervalo de confianza)	Humira/MTX N=268 (95% intervalo de confianza)
Puntaje Sharp Total	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)
Puntaje de erosión	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)

Puntaje EEA	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)
-------------	---------------	---------------	-------------

^a p<0.001 Humira/MTX vs. MTX a las 52 y 104 semanas

^b p<0.01 para Humira/MTX vs. Humira a las 52 semanas y
p<0.001 para Humira/MTX vs. Humira a las 104 semanas

Después de 52 y de 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio de la basal en el puntaje de Sharp total modificado ≤ 0.5) fue significativamente más alto con la terapia combinada Humira/metotrexato (63.8% y 61.2% respectivamente) comparado con la monoterapia de metotrexato (37.4% y 33.5% respectivamente, p<0.001) y con la monoterapia de Humira (50.7%, p<0.002 y 44.5%, p<0.001 respectivamente).

En el estudio V de extensión de etiqueta abierta, el cambio en la media desde la línea base en el año 10 en la puntuación de Total Sharp fue 10.8, 9.2 y 3.9 en pacientes originalmente randomizados a monoterapia con metotrexato, monoterapia con Humira y terapia de combinación Humira/metotrexato, respectivamente. Las proporciones correspondientes de pacientes con progresión no radiográfica fueron 31.3%, 23.7% y 36.7% respectivamente.

Calidad de vida y función física

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó usando el índice de discapacidad del Health Assessment Questionnaire (HAQ) en todos los cinco estudios adecuados y bien controlados, y era un objetivo primario pre-especificado en la semana 52 en el estudio III en AR. Todas las dosis/esquemas de Humira en los cuatro estudios mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa en el índice de discapacidad del HAQ desde el estado basal hasta el mes 6 comparado con placebo. En el estudio III en AR, la mejoría media (CI) en HAQ desde la basal a la semana 52 fue -0,60 (-0,65, -0,55) para los pacientes con Humira/MTX y -0,25 (-0,33, -0,17) para los pacientes con placebo/MTX (p<0.001). El 63% de los pacientes tratados con Humira/MTX alcanzaron una mejoría de 0,5 o más en el HAQ en la semana 52 en la porción doble ciego del estudio. El 82% de estos pacientes mantuvo la mejoría hasta la semana 104 y una proporción similar de pacientes mantuvo esta respuesta hasta la semana 260 (5 años) del tratamiento abierto.

La mayoría de los sujetos que alcanzaron mejoría en la función física y continuaron el tratamiento mantuvieron la mejoría hasta la semana 520 (10 años) del tratamiento abierto.

El cuestionario de salud abreviado SF 36 (*Short Form Health Survey*) también se usó para evaluar la calidad de vida general relacionada con la salud en los cuatro estudios adecuados y bien controlados. Todas las dosis/esquemas de Humira en los cuatro estudios mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa en los puntajes resumidos del componente físico del SF 36 desde el estado basal hasta el mes 6 comparado con placebo, y éste se mantuvo en la semana 52 en el estudio III en AR. La mejoría en el SF 36 también se mantuvo hasta el final de las mediciones en la semana 156 (36 meses). Los puntajes resumidos del componente mental del SF 36 en los estudios II y IV también fueron mayores estadísticamente significativos en el mes 6 para Humira vs placebo. Los puntajes en los dominios de dolor y vitalidad del SF 36 mostraron una mejoría mayor estadísticamente significativa desde el estado basal hasta el mes 6 en los cuatro estudios para la dosis de 40 mg semana por medio de Humira comparado con placebo. Estos hallazgos se apoyaron por los puntajes de evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness*

Therapy), que mostraron una disminución estadísticamente significativa de la fatiga en el mes 6 en los tres estudios analizados, que se mantuvo en la semana 52 en el estudio III en AR.

En el estudio V en AR la mejoría en el índice de discapacidad de HAQ y el componente físico del SF 36 fue mayor para el grupo con terapia combinada Humira/metotrexato vs tanto los grupos con monoterapia con metotrexato como con Humira ($p < 0.001$) en la semana 52; esta mejoría se mantuvo hasta la semana 104. De los 250 sujetos que completaron el estudio de extensión de etiqueta abierta, las mejoras en la función física fueron mantenidas durante los 10 años de tratamiento.

Dolor en el sitio de la inyección

En los resultados de los estudios cruzados VI y VII agrupados de AR fue observada una diferencia estadísticamente significativa inmediatamente después de la dosificación entre Humira 40 mg/0.8 mL y Humira 40 mg/0.4 mL (media de VAS de 3.7 cm vs. 1.2 cm en una escala de 0-10 cm, $P < 0.001$). Esto representa una reducción mediana de dolor en el sitio de la inyección de 84%.

ESTUDIOS CLÍNICOS PARA ARTRITIS PSORIÁTICA

La seguridad y eficacia de Humira se evaluó en dos estudios aleatorios, doble ciego, placebo-controlados, en 413 pacientes con artritis psoriática. El estudio I en APs (M02-518) enroló 313 pacientes adultos con artritis psoriática moderada a severamente activa (> 3 articulaciones inflamadas y > 3 articulaciones sensibles) quienes tenían una inadecuada respuesta a la terapia de AINES en una de las siguientes formas: (1) Compromiso interfalángico distal (DIP) ($N=23$); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoideos y presencia de psoriasis) ($N=210$); (3) artritis mutilante ($N=1$); (4) artritis psoriática asimétrica ($N=77$); o (5) del tipo de espondilitis anquilosante ($N=2$). Los pacientes en terapia con MTX (158 de 313 pacientes) en el reclutamiento (dosis estable ≤ 30 mg/semana por > 1 mes) podían continuar con metotrexato en la misma dosis. Se administraron dosis de Humira 40 mg o placebo semana por medio durante el período doble ciego de 24 semanas del estudio. En el estudio II en APs (M02-570) con 12 semanas de duración, trataron 100 pacientes que tenían una inadecuada respuesta a la terapia con DMARD. Después del término de ambos estudios, 383 pacientes se reclutaron en un estudio de extensión abierto, en que se les administró 40 mg de Humira semana por medio.

Respuesta ACR y PASI

Comparado con placebo, el tratamiento con Humira resultó con mejorías en las mediciones de actividad de la enfermedad (véase tablas 14 y 15). Entre los pacientes con artritis psoriática que recibieron Humira, las respuestas clínicas fueron evidentes en algunos pacientes al tiempo de la primera visita (dos semanas). Similares respuestas se observaron en pacientes con cada uno de los subtipos de APs, aunque se reclutaron pocos pacientes con subtipos de artritis mutilante y del tipo de espondilitis anquilosante. Las respuestas fueron similares en los pacientes que estaban o no estaban recibiendo terapia concomitante con MTX en el estado basal.

Los pacientes con compromiso psoriático de al menos tres por ciento del área de superficie corporal (ASC) fueron evaluados por las respuestas al Índice de Área Psoriática y Severidad (Psoriatic Area and Severity Index (PASI)). A las 24 semanas, las proporciones de pacientes que alcanzaron una mejoría del 75% o 90% en el PASI eran 59%, y 42% respectivamente, en el grupo con Humira (N=69), comparado con 1%, y 0% respectivamente, en el grupo con placebo (N=69) ($p<0.001$). Las respuestas del PASI fueron evidentes en algunos pacientes al momento de la primera visita (dos semanas). Las respuestas fueron similares en los pacientes que estaban o no estaban recibiendo terapia concomitante con MTX en el estado basal.

Tabla 14: Respuesta ACR en Estudios Placebo Controlados para Artritis Psoriática (Porcentaje de Pacientes)

Respuesta	Estudio I en APs		Estudio II en APs	
	Placebo N=162	Humira N=151	Placebo N=49	Humira N=51
ACR 20				
Semana 12	14%	58% ^a	16%	39% ^b
Semana 24	15%	57% ^a	N/A	N/A
ACR 50				
Semana 12	4%	36% ^a	2%	25% ^a
Semana 24	6%	39% ^a	N/A	N/A
ACR 70				
Semana 12	1%	20% ^a	0%	14% ^b
Semana 24	1%	23% ^a	N/A	N/A
^a $p<0.001$ Para todas las comparaciones entre Humira y placebo				
^b $p<0.05$ Para todas las comparaciones entre Humira y placebo				
N/A no aplicable				

Tabla 15: Componentes de Actividad de Enfermedad en Artritis Psoriática Estudio I en APs

Parámetro: mediana	Placebo N= 162		Humira* N=151	
	Basal	24 semanas	Basal	24 semanas
Numero de articulaciones sensibles ^a	23.0	17.0	20.0	5.0
Numero de articulaciones inflamadas ^b	11.0	9.0	11.0	3.0
Evaluación Global del Médico ^c	53.0	49.0	55.0	16.0
Evaluación Global del Paciente ^c	49.5	49.0	48.0	20.0
Dolor ^c	49.0	49.0	54.0	20.0
Índice de discapacidad ^d (HAQ)	1.0	0.9	1.0	0.4

PCR ^e	7.8	7.4	8.0	2.1
p<0.001 para Humira vs placebo, comparaciones basadas en cambios de la mediana . ^a Escala 0-78 ^b Escala 0-76 ^c Escala análoga visual; 0=Mejor 100=Peor ^d Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud (Health Assessment Questionnaire); 0=Mejor, 3=Peor; mide capacidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, apretar, mantener su higiene, y mantener la actividad diaria. ^e Rango Normal: 0-2.87mg/L				

Las respuestas ACR se mantuvieron en el estudio de extensión abierto por hasta 136 semanas.

Los cambios radiográficos se evaluaron en los estudios de artritis psoriática. Radiografías de manos, muñecas y pies se obtuvieron en el estado basal y en la semana 24 durante el período doble ciego cuando los pacientes estaban con Humira o placebo y en la semana 48 cuando todos los pacientes estaban en el período abierto con Humira. Se usó un Puntaje Sharp Total (mTSS) modificado, que incluyó articulaciones interfalángicas distales (ej., no idéntico al TSS usado para artritis reumatoidea).

El tratamiento con Humira disminuyó la tasa de progresión del daño articular periférico comparado con el tratamiento con placebo medido por cambio desde el estado basal en el puntaje mTSS (media + DS) 0.8 ± 2.5 en el grupo placebo (en la semana 24) comparado con 0.0 ± 1.9 en el grupo Humira (en la semana 48); p<0.001.

En sujetos tratados con Humira sin progresión radiográfica desde el estado basal hasta la semana 48 (n=102), 84% continuaron mostrando no progresión radiográfica a través de las 144 semanas de tratamiento.

Calidad de Vida y Función Física

Los pacientes tratados con Humira demostraron mejoría estadísticamente significativa en la función física evaluada por HAQ y Encuesta de Salud en el Formulario Corto (Short Form Health Survey (SF 36)) comparado con placebo en la semana 24. La mejoría de la función física continuó durante la extensión abierta hasta la semana 136.

ESTUDIOS CLINICOS PARA ESPONDILOARTRITIS AXIAL

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

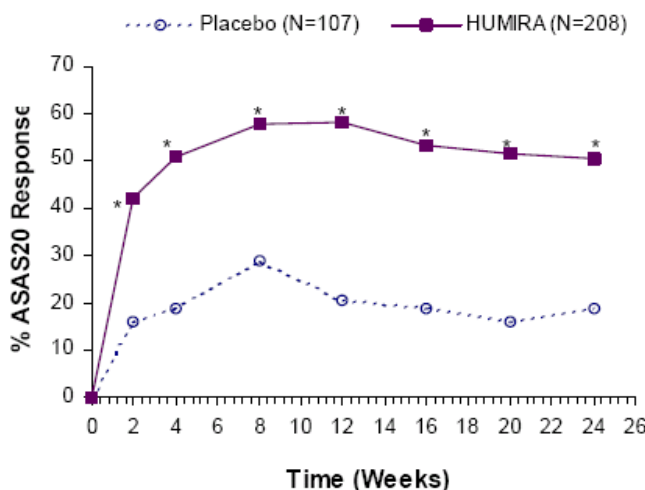
La seguridad y eficacia de Humira 40 mg semana por medio se evaluó en 393 pacientes adultos en dos estudios de 24 semanas, placebo-controlados, randomizados, doble ciego, en pacientes con espondilitis anquilosante activa (EA). El estudio más grande (Estudio I en EA o M03-607) enroló a 315 pacientes adultos con EA activa (definido como el cumplimiento de por lo menos dos de los siguientes tres criterios: (1) un puntaje del índice de actividad de enfermedad EA Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) ≥ 4 cm, (2) un puntaje visual análogo (PVA) para el dolor de espalda total ≥ 40 mm, (3) rigidez matutina ≥ 1

hora), quienes tenían una respuesta inadecuada a la terapia convencional. El período ciego es seguido por un período abierto durante el cual los pacientes recibieron Humira 40 mg subcutáneo semana por medio por hasta 236 semanas adicionales.

Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de EA en los pacientes tratados con Humira comparado con placebo. La mejoría significativa en las mediciones de actividad de enfermedad, se observó primero en la semana 2 y se mantuvo hasta las 24 semanas como se muestra en la figura 4 y las tablas 16 y 17.

Se incluyeron pacientes con anquilosis espinal total en este estudio (n=11). Las respuestas de estos pacientes fueron similares a aquellas sin anquilosis total.

Figura 4: Respuesta ASAS 20 por visita



* p<0.001 level versus placebo

Tabla 16: Respuestas de Eficacia en Estudio EA placebo controlado – Estudio I en EA - Reducción de Signos y Síntomas

Respuesta	Placebo N=107	Humira N=208
ASAS^a 20		
Semana 2	16%	42%***
Semana 12	21%	58%***
Semana 24	19%	51%***
ASAS 50		
Semana 2	3%	16%***

Semana 12	10%	38%***
Semana 24	11%	35%***
ASAS 70		
Semana 2	0%	7%**
Semana 12	5%	23%***
Semana 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Semana 2	4%	20%***
Semana 12	16%	45%***
Semana 24	15%	42%***
***Estadísticamente significativo con $p < 0.001$, < 0.01 para todas las comparaciones entre Humira y placebo a las semanas 2, 12 y 24		
^a Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)		
^b Índice de Actividad de la Espondilitis Anquilosante (Bath)		

Se alcanzó un bajo nivel de actividad de enfermedad (definido como un valor < 20 (en la escala de 0 a 100 mm) en cada uno de los cuatro parámetros de respuesta ASAS) a las 24 semanas en un 22% de los pacientes tratados con Humira vs 6% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0.001$).

Tabla 17: Componentes de Actividad de Enfermedad de Espondilitis Anquilosante

	Placebo N=107		Humira N=208	
	Media Basal	Media Semana 24	Media Basal	Media Semana 24
Respuesta Criterios ASAS 20*				
Evaluación de Actividad de Enfermedad Global del Paciente ^{a*}	65	60	63	38
Dolor de espalda total*	67	58	65	37
Inflamación ^{b*}	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI ^{c*}	56	51	52	34
Puntaje* BASDAI ^d	6.3	5.5	6.3	3.7
Puntaje* BASMI ^e	4.2	4.1	3.8	3.3
Tragus a la 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 lumbar lateral (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
Distancias Intermaleolar (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8

PCR ^{f*}	2.2	2.0	1.8	0.6
-------------------	-----	-----	-----	-----

^a Porcentaje de sujetos con al menos un 20% y una mejoría de 10 unidades medidas en la Escala Visual Análoga (EVA) con 0 = "nada" y 100 = "severo"

^b Media de preguntas 5 y 6 de BASDAI (definido en "d")

^c Índice Funcional de Bath en Espondilitis Anquilosante

^d Índice de Actividad de Enfermedad de Bath en Espondilitis Anquilosante

^e Índice metrológico de Bath en Espondilitis Anquilosante

^f Proteína C reactiva (mg/dL)

* Estadísticamente significativo para todas las comparaciones entre Humira y placebo en la semana 24

Tendencias similares se observaron en un estudio más pequeño, randomizado, doble ciego, placebo controlado (Estudio II en EA, M03-606) de 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Los resultados informados de los pacientes se evaluaron en ambos estudios para espondilitis anquilosante usando el cuestionario genérico de estado de salud SF-36 y el específico de enfermedad Cuestionario de Calidad de Vida en Espondilitis Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)). Los pacientes tratados con Humira tenían una mejoría significativamente mayor en el Puntaje del Componente Físico del SF-36 (cambio medio 6.93) comparado a los pacientes tratados con placebo (cambio medio 1.55; $p < 0.001$) en la semana 12, el cual se mantuvo hasta la semana 24 (cambio medio 7.44 vs 1.85)

Los resultados del ASQoL apoyan estos hallazgos que demuestran mejoría en la calidad de vida global. Los pacientes tratados con Humira tuvieron una mejoría estadísticamente significativa (cambio medio - 3.15) comparada con los pacientes tratados con placebo (cambio medio - 0.95; $p < 0.001$) en la semana 12, la cual se mantuvo hasta la semana 24 (cambio medio -3.58 vs -1.06).

ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO-RADIOGRAFICA (ESPONDILOARTRITIS AXIAL SIN EVIDENCIA RADIOGRAFICA DE EA)

La seguridad y la eficacia de Humira se evaluaron en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA, por sus siglas en inglés). El estudio nr-axSpA I evaluó a pacientes con nr-axSpA activa. El estudio nr-axSpA fue un estudio de retirada del tratamiento en pacientes con nr-axSpA que alcanzaron remisión durante el tratamiento de etiqueta abierta con Humira.

Estudio nr-axSpA I

En el estudio nr-axSpA I, Humira 40 mg semana por medio se evaluó en 185 pacientes en un estudio de 12 semanas, randomizado, doble-cego, placebo-controlado en pacientes con nr-axSpA activa (media del puntaje inicial del índice de actividad de la enfermedad (BASDAI, por sus siglas en inglés) fue 6.4 para pacientes tratados con Humira y 6.5 para aquellos con placebo) que habían tenido una respuesta inadecuada a o intolerancia a ≥ 1 AINEs, o una contraindicación para AINEs. Los pacientes incluidos se clasificaron de acuerdo a los criterios ASAS para SpA axial, excluyendo a los pacientes que cumplían los criterios de New York

modificados para espondilitis anquilosante y aquellos con psoriasis o artritis psoriática. El objetivo de eficacia primaria era la proporción de pacientes que alcanzaban criterios de respuesta ASAS40 en la Semana 12.

Treinta y tres (18%) pacientes se trataron concomitantemente con medicamentos anti-reumáticos modificadores de enfermedad y 146 (79%) pacientes con AINEs en el estado basal. El período doble-ciego fue seguido por un período abierto durante el cual los pacientes recibieron Humira 40 mg semana por medio subcutáneamente por hasta un adicional de 144 semanas. Los resultados de la semana 12 mostraron mejorías estadísticamente significativas de los signos y síntomas de nr-axSpA activa en pacientes tratados con Humira comparados con placebo tanto en la población general como en los pacientes con RNM o CRP elevado (Tablas 18 y 19). Las variables que demostraron una reducción en los signos y síntomas de nr-axSpA se sostuvieron o continuaron mejorando en la Semana 24 y la semana 68, manteniéndose hasta la Semana 156 (Tablas 20 y 21).

Tabla 18: Respuesta de Eficacia en el Estudio Placebo-Controlado nr-axSpA I #

Respuesta Doble-Ciego a la Semana 12	Placebo N=94	Humira N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remisión Parcial	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%**	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0.3	-1.0***
ASDAS Enfermedad Inactiva	4%	24%***
SF-36 PCS ^{d,f}	2.0 ^m	5.5**
HAQ-S ^{d,g}	-0.1	-0.3*
hs-CRP ^{d,h,i}	-0.3	-4.7***
SPARCC ^j RNM Articulaciones Sacroilíacas ^{d,k}	-0.6	-3.2**
SPARCC RNM Columna ^{d,l}	-0.2	-1.8**

^a Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (Spondyloarthritis International Society)

^b Índice de actividad de espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c Índice de la actividad de Enfermedad de espondilitis anquilosante

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e n=91 placebo y n=87 Humira

^f Encuesta de Salud de Formato CortoTM, SF 36, versión 2 Resumen del puntaje de Componente Físico

^g Cuestionario de Evaluación en Salud modificado para las espondiloartropatías

^h Proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)

ⁱ n=73 placebo y n=70 Humira

^j Consorcio de investigación de la espondiloartritis de Canadá (SPARCC por sus siglas en inglés)

^k n=84 placebo y Humira

^l n=82 placebo y n=85 Humira

^m n=93

*** $p < 0.001$

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

Análisis de la última observación registrada (LOCF por sus siglas en inglés) para HAQ-S y hs-CRP, análisis de casos observados para los valores de SF-36 y SPARCC MRI y análisis de imputación de no respondedores (NRI por sus siglas en inglés) para todas las respuestas categóricas.

Tabla 19: Respuesta de Eficacia en el Estudio Placebo-Controlado de nr-axSpA I (Población con una RNM positiva o CRP elevado)[#]

Respuesta Doble-Ciego a la Semana 12	Placebo N=73	Humira N=69
ASAS ^a 40	14%	41%***
ASAS 20	32%	59%***
ASAS 5/6	8%	35%***
ASAS Remisión Parcial	5%	19%*
BASDAI ^b 50	14%	39%***
ASDAS ^{c,d,e}	-0.3	-1.2***
ASDAS Enfermedad Inactiva	4%	29%***
SF-36 PCS ^{d,f}	2.3 ^m	6.9***
HAQ-S ^{d,g}	-0.1	-0.3**
hs-CRP ^{d,h,i}	-0.8	-6.5***
SPARCC ^j RNM Articulaciones Sacroilíacas ^{d,k}	-0.9	-4.3**
SPARCC RNM Columna ^{d,l}	-0.5	-2.3**

^a Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (Spondyloarthritis International Society)

^b Índice de actividad de espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c Índice de la actividad de Enfermedad de espondilitis anquilosante

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e n=72 placebo y n=66 Humira

^f Encuesta de Salud de Formato CortoTM, SF 36, versión 2 Resumen del puntaje de Componente Físico

^g Cuestionario de Evaluación en Salud modificado para las espondiloartropatías

^h Proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)

ⁱ n=54 placebo y n=50 Humira

^j Consorcio de investigación de la espondiloartritis de Canadá (SPARCC por sus siglas en inglés)

^k n=64 placebo y Humira

^l n=62 placebo y n=65 Humira

^m n=93

*** $p < 0.001$

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

Análisis de la última observación registrada (LOCF por sus siglas en inglés) para HAQ-S y hs-CRP, análisis de casos observados para los valores de SF-36 y SPARCC MRI y análisis de imputación de no respondedores (NRI por sus siglas en inglés) para todas las respuestas categóricas.

Tabla 20: Respuesta de Eficacia en la Extensión de Etiqueta Abierta del Estudio nr-axSpA I[#]

Objetivo	Semana 24 N=171	Semana 68 N=145	Semana 156 N=122
ASAS ^a 40	89 (52.0%)	97 (66.9%)	81 (66.4%)
ASAS 20	117 (68.4%)	116 (80.0%)	101 (82.8%)
ASAS 5/6	73 (42.7%)	72 (49.7%)	58 (47.5%)
ASAS Remisión Parcial	45 (26.5%) ^h	53 (36.6%)	52 (43.3%) ⁱ
BASDAI ^b 50	86 (50.3%)	93 (64.8%)	85 (69.7%)
ASDAS ^{c,d}	-1.5 ^j	-1.8 ^k	-1.7 ^l
ASDAS Enfermedad Inactiva	60 (35.3%) ^h	69 (47.6%)	55 (45.8%) ⁱ
SF-36 PCS ^{d,e}	7.2 ^m	9.6 ⁿ	10.5 ^o
HAQ-S ^{d,f}	-0.39	-0.47	-0.48
hs-CRP ^{d,g}	-4.6 ^p	-4.4 ^q	-3.3 ^r

^a Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (Assesment of Spondyloarthritis International Society)

^b Índice de actividad de espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c Índice de la actividad de Enfermedad de espondilitis anquilosante

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e Encuesta de Salud de Formato CortoTM, SF 36, versión 2 Resumen del puntaje de Componente Físico

^f Cuestionario de Evaluación en Salud modificado para las espondiloartropatías

^g Proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)

^h n=170

ⁱ n=120

^j n=163

^k n=140

^l n=118

^m n=177

ⁿ n=151, semana 52

^o n=121

^p n=131

^q n=112

^r n=97

[#] Análisis de casos observados.

Tabla 21: Respuesta de Eficacia en la Extensión de Etiqueta Abierta del Estudio nr-axSpA I (Población con una RNM positiva o CRP elevado)[#]

Objetivo	Semana 24 N=133	Semana 68 N=112	Semana 156 N=97
ASAS ^a 40	70 (52.6%)	78 (69.6%)	67 (69.1%)
ASAS 20	96 (72.2%)	94 (83.9%)	83 (85.6%)
ASAS 5/6	61 (45.9%)	63 (56.3%)	49 (50.5%)
ASAS Remisión Parcial	37 (27.8%)	45 (40.2%)	45 (46.9%) ^h
BASDAI ^b 50	68 (51.1%)	75 (67.0%)	70 (72.2%)
ASDAS ^{c,d}	-1.6 ⁱ	-1.9 ^j	-1.9 ^k
ASDAS Enfermedad Inactiva	48 (36.1%)	54 (48.2%)	45 (47.4%) ^l
SF-36 PCS ^{d,e}	7.7 ^m	10.5 ⁿ	11.5 ^o
HAQ-S ^{d,f}	-0.39	-0.48	-0.50
hs-CRP ^{d,g}	-6.0 ^p	-5.9 ^q	-4.2 ^r

^a ASAS = Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (Assesment of Spondyloarthritis International Society)

^b Índice de actividad de espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c Índice de la actividad de Enfermedad de espondilitis anquilosante

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e Encuesta de Salud de Formato CortoTM, SF 36, versión 2 Resumen del puntaje de Componente Físico

^f Cuestionario de Evaluación en Salud modificado para las espondiloartropatías

^g Proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)

^h n=96

ⁱ n=129

^j n=110

^k n=93

^l n=95

^m n=138

ⁿ n=116, Week 52

^o n=96

^p n=97

^q n=83

^r n=75

[#] Análisis de casos observados

Inhibición de la inflamación

Una significativa mejora en los signos de inflamación, medidas por PCR-hs, y MRI en articulaciones sacroiliacas y columna vertebral, se mantuvo en pacientes tratados con Humira hasta la semana 156 y la semana 104, respectivamente.

SPARCC MRI para articulaciones sacroiliacas estuvo disponible para 131 pacientes y SPARCC MRI para columna vertebral estuvo disponible para 130 pacientes con un cambio promedio desde el estado basal de -3.8 y -1.4, respectivamente a la semana 104.

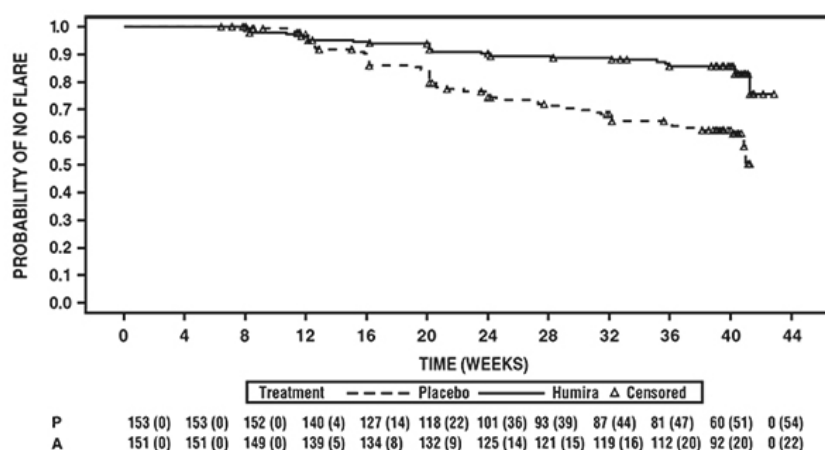
Calidad de vida y función física

Se evaluaron calidad de vida en relación con salud y función física usando los cuestionarios HAQ-S y SF-36. Humira mostró mayores mejorías estadísticamente significativas en el puntaje total HAQ-S y el puntaje Resumen del Componente Físico de SF-36 (PCS) desde el estado basal a la semana 12 comparado con placebo. Los resultados para el puntaje SF-36 PCS y el puntaje total HAQ-S se mantuvieron hasta la Semana 52, Semana 68 y Semana 156, respectivamente.

Estudio nr-axSpA II

673 pacientes con nr-axSpA activa (puntaje medio del índice de actividad de la enfermedad [BASDAI, por sus siglas en inglés] de 7.0) que tuvieron una respuesta inadecuada a ≥ 2 AINEs, o una intolerancia o una contraindicación para AINEs fueron incluidos en un período de etiqueta abierta del estudio nr-axSpA II, durante el cual recibieron Humira 40 mg en semanas alternas durante 28 semanas. Estos pacientes también tenían evidencia objetiva de inflamación en la MRI de las articulaciones sacroilíacas o espinal o hs-CRP elevado. Los pacientes que alcanzaron una remisión sostenida por al menos 12 semanas (N = 305) (ASDAS < 1.3 en las Semanas 16, 20, 24 y 28) durante el período de etiqueta fueron asignados aleatoriamente para recibir ya sea tratamiento continuado con Humira 40 mg en semanas alternas (N = 152) o placebo (N = 153) durante 40 semanas adicionales en un período doble ciego, controlado con placebo (duración total del estudio 68 semanas). En los sujetos que tuvieron una exacerbación durante el período doble ciego se permitió una terapia de rescate con Humira 40 mg en semanas alternas por al menos 12 semanas.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la proporción de pacientes sin exacerbación a la Semana 68 del estudio. La exacerbación se definió como un ASDAS ≥ 2.1 en dos visitas consecutivas con una distancia de cuatro semanas entre sí. Una mayor proporción de pacientes en tratamiento con Humira no tuvo una exacerbación durante el período doble ciego, comparado con aquellos tratados con placebo (70.4% vs 47.1%, $p < 0.001$) (Figura 5).



Nota: P = placebo (número en riesgo (exacerbación)); A = Humira (número en riesgo (exacerbación)).

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier resumiendo el tiempo para exacerbación en el estudio nr-axSpA II

Entre los 68 pacientes que tuvieron una exacerbación en el grupo asignado a la retirada del tratamiento, 65 finalizaron las 12 semanas de terapia de rescate con Humira, de los cuales 37 (56.9%) alcanzaron nuevamente la remisión (ASDASa < 1.3) después de 12 semanas de reiniciar el tratamiento de etiqueta abierta.

A la Semana 68, los pacientes que recibieron el tratamiento continuado con Humira mostraron una mejoría estadísticamente significativa más grande en los signos y los síntomas de la nr-axSpA activa, comparado con pacientes asignados a la retirada del tratamiento durante el período doble ciego del estudio (Tabla 22).

Tabla 22: Respuesta de eficacia en el período controlado con placebo del estudio nr-axSpA II

Doble ciego Respuesta en la Semana 68	Placebo N=153	Humira N=152
ASAS ^{a,b} 20	47.1%	70.4%***
ASAS ^{a,b} 40	45.8%	65.8%***
ASAS ^a Remisión parcial	26.8%	42.1%**
ASDAS ^c enfermedad inactiva	33.3%	57.2%***
Exacerbación parcial ^d	64.1%	40.8%***

^a Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (*Assesment of Spondyloarthritis International Society*)

^b El nivel basal está definido como un nivel basal de etiqueta abierta cuando los pacientes tienen enfermedad activa.

^c Índice de la actividad de Enfermedad de espondilitis anquilosante

^d La exacerbación parcial está definida como un ASDAS ≥ 1.3 pero < 2.1 en 2 visitas consecutivas.

*** valor-p < 0.001

** valor-p < 0.01

ESTUDIOS CLINICOS PARA ENFERMEDAD DE CROHN EN ADULTOS

La seguridad y eficacia de múltiples dosis de Humira se evaluaron en pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) moderada a severamente activa (Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en estudios randomizados, doble ciego, placebo controlados. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores, y 79% de los pacientes continuaron recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

La inducción de la remisión clínica (definida como CDAI < 150) se evaluó en dos estudios. En el Estudio I en EC (M02-403), 299 pacientes naïve a bloqueadores-TNF se randomizaron para uno de cuatro grupos de tratamiento: el grupo placebo recibió placebo en las Semanas 0 y 2, el grupo 160/80 recibió 160 mg de Humira en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, el grupo 80/40 recibió 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2, y el grupo 40/20 recibió 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2. Los resultados clínicos se evaluaron en la Semana 4.

En el segundo estudio de inducción, Estudio II en EC (M04-691), 325 pacientes que habían

perdido respuesta a, o eran intolerantes a, terapia previa con infliximab se randomizaron para recibir ya sea 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.

La mantención de la remisión clínica se evaluó en el Estudio III en EC (M02-404). En este estudio, 854 pacientes con enfermedad activa recibieron Humira como estudio abierto, 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2. Los pacientes luego se randomizaron en la Semana 4 a 40 mg de Humira semana por medio, 40 mg de Humira cada semana, o placebo. La duración total del estudio fue 56 semanas. Los pacientes con respuesta clínica (CR70=disminución en CDAI $\geq$ 70) en la Semana 4 se estratificaron y analizaron separadamente de aquellos que no tenían respuesta clínica en la Semana 4.

Inducción de Remisión Clínica

Un mayor porcentaje de pacientes tratados con 160/80 mg de Humira alcanzaron inducción de remisión clínica versus placebo en la Semana 4 sin importar si los pacientes eran naïve a bloqueadores-TNF (Estudio I en EC), o habían perdido respuesta a o eran intolerantes a infliximab (Estudio II en EC) (ver Tabla 23).

Tabla 23: Inducción de Remisión Clínica en Estudio I en EC y Estudio II en EC (Porcentaje de Pacientes)

	Estudio I en EC		Estudio II en EC	
	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%**

Remisión clínica es puntaje CDAI < 150; respuesta clínica es disminución en CDAI de al menos 70 puntos.

* $p < 0.001$ para Humira vs placebo, comparación de pares de proporciones

** $p < 0.01$ para Humira vs placebo, comparación de pares de proporciones

Mantención de Remisión Clínica

En el estudio III en EC en la Semana 4, 58% (499/854) de los pacientes estaban con respuesta clínica y se evaluaron en el análisis primario. En las Semanas 26 y 56, mayor proporción de pacientes que estaban con respuesta clínica en la Semana 4 alcanzaron remisión clínica en el grupo con Humira 40 mg semana por medio comparado con los pacientes en el grupo con placebo (ver Tabla 24). El grupo que recibió terapia con Humira cada semana no demostró mayores tasas de remisión significativas comparado con el grupo que recibió Humira semana por medio.

**Tabla 24: Mantenición de Remisión Clínica en el Estudio III en EC
(Porcentaje de Pacientes)**

	Placebo N=170	40 mg de Humira semana por medio N=172	40 mg de Humira cada semana N=157
Semana 26			
Remisión clínica	17%	40%*	47%*
Respuesta clínica	28%	54%*	56%*
Semana 56			
Remisión clínica	12%	36%*	41%*
Respuesta clínica	18%	43%*	49%*
Remisión clínica es puntaje CDAI < 150; respuesta clínica es disminución en CDAI de al menos 70 puntos. * p<0.001 para Humira vs placebo, comparación de pares de proporciones			

De aquellos con respuesta en la Semana 4 que lograron remisión durante el estudio, los pacientes en el grupo de Humira semana por medio mantuvieron la remisión por un tiempo mayor que los pacientes en el grupo con placebo. Las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y cirugías se disminuyeron con Humira en forma estadísticamente significativa comparado con placebo en la Semana 56.

117/276 pacientes del estudio I en EC y 272/777 pacientes de estudios II y III en EC fueron seguidos a través de al menos 3 años con terapia abierta con Humira, 88 (75.2%) y 189 (69.5%) pacientes, respectivamente, continuaron en remisión clínica. La respuesta clínica (CR-70) se mantuvo en 107 (91.5%) y 248 (91.2%) pacientes, respectivamente.

117/854 pacientes (del estudio III de EC) tuvieron fístulas drenantes tanto en el screening como en el estado basal. Los datos para ambas dosis de adalimumab usadas en el estudio se agruparon para la evaluación de curación de la fístula. La proporción de sujetos con curación de la fístula a la Semana 26 fue estadísticamente significativa mayor en pacientes tratados con adalimumab [21/70 (30.0%)] comparado con placebo [6/47 (12.8%)]. La curación completa de la fístula se mantuvo hasta la Semana 56 en 23/70 (32.9%) y 6/47 (12.8%) pacientes en los grupos adalimumab y placebo, respectivamente.

Un estudio endoscópico (M05-769), que reclutó 135 pacientes, indicó un efecto de Humira sobre curación de la mucosa. 27.4% de los pacientes tratados con Humira tuvieron curación de la mucosa a la Semana 12 comparado con 13.1% de los pacientes que recibieron placebo (p=0.056) y 24.2% de los pacientes tratados con Humira tuvieron curación de la mucosa a la Semana 52 comparado con 0% de los pacientes que recibieron placebo (p<0.001).

Calidad de Vida

En el Estudio I y Estudio II en EC, se alcanzó una mejoría estadísticamente significativa en el puntaje total del cuestionario de enfermedad específico para enfermedad inflamatoria del intestino (IBDQ), en la semana 4 en los pacientes randomizados con Humira 80/40 mg y 160/80 mg comparado con placebo y en las semanas 26 y 56 en el Estudio III en EC se observó

también entre los grupos de tratamiento con adalimumab comparado al grupo placebo.

ESTUDIOS CLINICOS PARA COLITIS ULCEROSA

La seguridad y eficacia de múltiples dosis de Humira se evaluaron en pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severamente activa (puntaje Mayo 6 a 12 con subpuntaje de endoscopía de 2 a 3 puntos) en dos estudios randomizados, doble ciego, placebo controlados. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores.

La inducción de remisión clínica (definida como Mayo ≤ 2 sin subpuntaje > 1) se evaluó en el Estudio CU-I. En el Estudio CU-I, se randomizaron trescientos noventa (390) pacientes naïve a antagonistas de TNF para recibir ya sea placebo en las Semanas 0 y 2, 160 mg de Humira en la Semana 0 seguido por 80 mg en la Semana 2, u 80 mg de Humira en la Semana 0 seguido por 40 mg en la Semana 2. Después de la Semana 2, los pacientes an ambos brazos de adalimumab recibieron 40 mg semana por medio. La remisión clínica se evaluó en la Semana 8.

En el Estudio CU-II, 248 pacientes recibieron 160 mg de Humira en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg semana por medio a partir de entonces, y 246 pacientes recibieron placebo. Los resultados clínicos se evaluaron para inducción de remisión en la Semana 8 y para mantención de la remisión en la Semana 52.

Los sujetos inducidos con 160/80 mg de Humira alcanzaron remisión clínica en la Semana 8 en porcentajes estadísticamente significativamente mayores versus placebo en el estudio CU-I (18% vs 9% respectivamente, $p=0.031$) y en el estudio CU-II (17% vs 9% respectivamente, $p=0.019$). En el estudio CU-II, entre aquellos tratados con Humira que estaban en remisión a la Semana 8, 21/41 (51%) estaban en remisión a la Semana 52.

Los resultados obtenidos a partir de ambos, la población total del estudio CU-II y los pacientes que respondieron a la semana 8 de tratamiento según el Puntaje Mayo completo, se muestran en la Tabla 25.

Tabla 25: Respuesta. Remisión y Curación de la Mucosa en el Estudio CU-II (Porcentaje de Pacientes)

	Placebo	HUMIRA 40 mg semana por medio	Humira 160/80/40mg Respuesta a la semana 8
	N=246	N=248	N= 125
Semana 52			
Respuesta Clínica	18%	30%*	47%
Remisión Clínica	9%	17%*	29%
Curación de la Mucosa	15%	25%*	41%
Remisión Libre de	6%	13%*	20%

Esteroides por ≥ 90 días ^a	(N=140)	(N=150)	(N= 90)
Semana 8 y 52			
Respuesta Sostenida	12%	24%**	-
Remisión Sostenida	4%	8%*	-
Curación Sostenida de la Mucosa	11%	19%*	-
Remisión clínica es puntaje Mayo ≤ 2 sin subpuntaje > 1 ; * $p < 0.05$ para HUMIRA vs placebo, comparación pareada de proporciones ** $p < 0.001$ para HUMIRA vs placebo, comparación pareada de proporciones ^a De aquellos que recibían corticosteroides en el estado basal			

Se observaron reducciones estadísticamente significativas en las tasas de hospitalizaciones tanto para todas las causas como para las relacionadas con CU, en un análisis agrupado de los estudios CU I y II.

Aproximadamente 40% de los pacientes en el estudio CU-II habían fallado previamente a tratamiento anti-TNF con infliximab. La eficacia de adalimumab en aquellos pacientes se redujo comparada con la de los pacientes naïve a anti-TNF. Entre los pacientes que habían fallado previamente a tratamiento con anti-TNF, la remisión en la Semana 52 se alcanzó en 3% de placebo y 10% de adalimumab.

Los pacientes de los estudios CU I y II tenían la opción de re-ingresar a un estudio de extensión abierto a largo plazo (UC-III). Luego de 3 años de terapia con Humira, 74% (268/360) pasaron a remisión clínica según el puntaje parcial de Mayo, y de aquellos que habían estado al menos 4 años en tratamiento con Humira, 75% (97/130) estuvieron en remisión clínica según el puntaje parcial de Mayo. Los pacientes, que perdieron respuesta después de un año de tratamiento o más, podrían beneficiarse de un incremento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanalmente.

Calidad de Vida

En el Estudio CU II, se alcanzó mejoría en el puntaje total del cuestionario específico de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) en la Semana 52 en los pacientes randomizados a Humira 160/80 mg comparados con placebo ($p=0.007$).

ESTUDIOS CLINICOS PARA PSORIASIS EN PLACA

La seguridad y eficacia de Humira se estudiaron en pacientes adultos con psoriasis crónica en placa ($\geq 10\%$ BSA comprometido e Índice de Severidad y Area de Psoriasis (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 o ≥ 10), que eran candidatos a terapia sistémica o fototerapia en estudios randomizados, doble ciego. 73% de los pacientes reclutados en los Estudios I y II de Psoriasis habían recibido terapia sistémica o fototerapia previa. La seguridad y eficacia de Humira fueron estudiadas también en pacientes adultos con psoriasis en placa crónica de moderada a severa concomitante con psoriasis en manos y/o pies, los cuales fueron candidatos para terapia sistémica durante un estudio aleatorio, doble ciego (Estudio Psoriasis III).

El Estudio I de Psoriasis (M03-656) evaluó 1212 pacientes dentro de tres períodos de tratamiento. En el período A, los pacientes recibieron placebo o Humira en una dosis inicial de 80 mg seguido por 40 mg semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de terapia, los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta PASI 75 (puntaje PASI de mejoría de al menos 75% relativo al estado basal), entraron al período B y recibieron Humira 40 mg en forma abierta semana por medio. Los pacientes que mantuvieron respuesta $\geq$ PASI 75 en la semana 33 y estaban originalmente randomizados en terapia activa en el Período A, se re-randomizaron en el período C para recibir 40 mg de Humira semana por medio o placebo por un adicional de 19 semanas. A través de todos los grupos de tratamiento, la media del estado basal del puntaje PASI fue 18.9 y la Evaluación Global del Médico (PGA - Physician's Global Assessment) en el estado basal varió desde "moderado" (53% de los sujetos incluidos) a "severo" (41%) a "muy severo" (6%).

El Estudio II de Psoriasis (M04-716) comparó la eficacia y seguridad de Humira versus metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de MTX de 7.5 mg y después aumentos de dosis hasta la semana 12, con una dosis máxima de 25 mg o una dosis inicial de 80 mg de Humira seguido por 40 mg semana por medio (comenzando una semana después de la dosis inicial) por 16 semanas. No existen datos disponibles que comparen Humira y MTX más allá de 16 semanas de terapia. Los pacientes que recibían MTX que alcanzaron una respuesta PASI $\geq$ 50 en la semana 8 y/o 12 no recibieron más aumentos de dosis. A través de todos los grupos de tratamiento, la media del puntaje PASI del estado basal fue 19.7 y el puntaje PGA del estado basal varió desde "leve" (<1%) a "moderado" (48%) a "severo" (46%) a "muy severo" (6%).

Los pacientes que participaron en todos los estudios Fase 2 y Fase 3 de psoriasis eran elegibles para ser reclutados en un estudio de extensión abierto (M03-658), donde Humira se indicó por al menos un adicional de 108 semanas.

En los estudios I y II de Psoriasis, un objetivo primario era la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 desde el estado basal a la semana 16 (ver tablas 26 y 27).

Tabla 26: Estudio I Ps (REVEAL)
Resultados de Eficacia a las 16 Semanas

	Placebo N=398 n (%)	Humira 40 mg semana por medio N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: Claro/mínimo	17 (4.3)	506 (62.2) ^b
^a El porcentaje de pacientes que alcanza respuesta PASI 75 se calculó como tasa ajustada por centro		
^b p<0.001, Humira vs placebo		

**Tabla 27: Estudio II Ps (CHAMPION)
Resultados de Eficacia a las 16 Semanas**

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg semana por medio N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{c,d}
PGA: Claro/mínimo	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{a,b}
^a p<0.001 Humira vs placebo ^b p<0.001 Humira vs metotrexato ^c p<0.01 Humira vs placebo ^d p< 0.05 Humira vs metotrexato			

En el Estudio I de Psoriasis, 28% de los pacientes que eran respondedores PASI 75 y fueron re-randomizados a placebo en la semana 33 comparado al 5% que continuaron con Humira, p<0.001, presentaron “pérdida de respuesta adecuada” (puntaje PASI después de la semana 33 y después o antes de la semana 52 con una respuesta <PASI 50 relativa al estado basal con un mínimo de 6-puntos de incremento en el puntaje PASI relativo a la semana 33). De los pacientes que perdieron respuesta adecuada después de la re-randomización a placebo que luego se reclutaron dentro del estudio de extensión abierto, 38% (25/66) y 55% (36/66) reganaron respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

Un total de 233 respondedores PASI 75 en la Semana 16 y Semana 33 recibieron terapia continua con Humira por 52 semanas en el Estudio I de Psoriasis y continuaron con Humira en el estudio de extensión abierto. PASI 75 y PGA claro o tasas de respuesta mínima en estos pacientes fueron 74.7% y 59.0%, respectivamente, después de un adicional de 108 semanas de terapia abierta (un total de 160 semanas).

Un total de 94 pacientes se randomizaron para terapia con Humira en el Estudio II de Psoriasis y continuaron con Humira en el estudio de extensión abierto. PASI 75 y PGA claro o tasas de respuesta mínima en estos pacientes fueron 58.1% y 46.2%, respectivamente, después de un adicional de 108 semanas de terapia abierta (un total de 124 semanas).

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de discontinuación y retratamiento en un estudio de extensión abierto. La mediana de tiempo para la recaída (disminución de PGA a “moderado” o peor) fue aproximadamente 5 meses. Ninguno de estos pacientes presentó rebote durante el período de discontinuación. Un total de 76.5% (218/285) de los pacientes que ingresaron al período de retratamiento tuvo una respuesta de PGA “claro” o “mínimo” después de 16 semanas de retratamiento, independiente de si ellos tuvieron recaída durante la discontinuación (69.1% [123/178] y 88.8% [95/107] para los pacientes que recayeron y que no recayeron durante el período de discontinuación, respectivamente).

Se demostraron mejorías significativas en la semana 16 desde el estado basal comparado con placebo (Estudios I y II) y MTX (Estudio II) en el DLQI (Dermatology Life Quality Index – Índice Dermatológico de Calidad de Vida). En el Estudio I, los puntajes que resumen las mejorías en el componente físico y mental del SF-36 también fueron significativos comparados con placebo.

En un estudio de extensión abierto, para pacientes que escalaron dosis desde 40 mg semana por medio a 40 mg semanal debido a una respuesta PASI bajo 50%, 26.4% (92/349) y 37.8% (132/349) de los pacientes alcanzaron respuesta PASI 75 a la semana 12 y 24, respectivamente.

El estudio de Psoriasis III (REACH) comparó la eficacia y seguridad de Humira versus el placebo en 72 pacientes con psoriasis en placa crónica, de moderada a severa y psoriasis en manos y/o pies. Los pacientes recibieron la dosis inicial de 80mg de Humira seguido de 40mg semana por medio (empezando una semana después de la dosis inicial) o placebo por 16 semanas. A la semana 16, una proporción estadísticamente significativamente mayor de pacientes que recibieron Humira alcanzaron PGA de estado “resuelto” o “casi resuelto” para las manos y/o pies, comparado con los pacientes que recibieron placebo (30.6% versus 4.3%, respectivamente [P= 0.014]).

El estudio de psoriasis IV comparó la eficacia y seguridad de Humira versus placebo en 217 pacientes adultos con psoriasis de moderada a severa en uñas. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de Humira seguido de 40 mg a semana alterna (empezando una semana después de la dosis inicial) o placebo por 26 semanas seguido por un tratamiento adicional de Humira de etiqueta abierta por 26 semanas. Psoriasis en unas fue evaluado usando el Índice de Severidad de Psoriasis Modificada en Unas (mNAPSI por sus siglas en ingles) y la evaluación Global de Médicos de Psoriasis en Unas (PGA-F por sus siglas ingles). Una alta proporción randomizada estadísticamente significativa de pacientes logro al menos una mejora de un 75% en mNAPSI a la semana 26 comparada con pacientes randomizados con placebo (ver tabla 28). El porcentaje de mejora en NAPSI fue estadísticamente significativamente más grande en pacientes de Humira comparado con el placebo a la semana 16 (44.2% vs. 7.8%) y a la semana 26 (56.2 vs 11.5%).

Una proporción estadísticamente significativa más alta de pacientes en el grupo de Humira logro un PGA-F de claro o mínimo con al menos un grado 2 de mejora desde la línea base a la semana 26 comparado con el placebo. En este estudio, Humira demostró un beneficio en el tratamiento en pacientes con psoriasis en uñas con diferente involucramiento de extensión de piel (BSA $\geq 10\%$ y BSA $< 10\%$ y $\geq 5\%$) y una mejora estadísticamente significativa en psoriasis de cuero cabelludo comparado con placebo.

Tabla 28: Eficacia de los resultados a 26 semanas

Punto final	Placebo N=108	Humira 40 mg a semana alterna N=109
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	3.4	46.6 ^a
PGA-F claro/mínimo y ≥ 2 -grado de mejora (%)	6.9	48.9 ^a
Porcentaje de cambio total en uñas NAPSI (%)	-11.5	-56.2 ^a
mNAPSI = 0 (%)	0	6.6 ^b
Cambio en la escala numérica de dolor en uñas	-1.1	-3.7 ^a
Cambio en el puntaje de funcionamiento físico en psoriasis en uñas	-0.8	-3.7 ^a
B-SNIPI 50 Cuero cabelludo (%)	N=12	N=18

	0.4	58.3 ^b
^a p<0.001, Humira vs. placebo ^b p<0.05, Humira vs. placebo B-SNIPI 50: Al menos un 50 % de reducción en componentes del cuero cabelludo según el índice Brigham Scalp Nail Inverse Palmo-Plantar Psoriasis index (B-SNIPI) entre sujetos con puntajes de 6 o más grande.		

A los que continuaron recibiendo Humira hasta la semana 52, se logró el 65.0% de respuesta mNAPSI 75 y 61.3% de la respuesta PGA-F.

Los pacientes tratados con Humira presentaron mejoras estadísticamente significativas a la semana 26 comparado con el placebo en la DLQI (Dematology Life Quality Index). La media de la disminución (mejoría) a la semana 26 fue 8.0 en el grupo de Humira (N=94) y 1.9 en grupo de placebo (N=93).

ESTUDIOS CLÍNICOS DE HIDRADENITIS SUPURATIVA

Se evaluó la seguridad y eficacia de Humira en estudios aleatorios, doble ciego y controlado con placebo y en un estudio de extensión de etiqueta abierta en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS), de moderada a severa, que eran intolerantes, presentaban una contraindicación o una respuesta inadecuada a la terapia sistémica con antibióticos. Los pacientes en los estudios HS-I y HS-II presentaban un estado de la enfermedad en Fase II o III, según la escala de Hurley, con al menos 3 abscesos o nódulos inflamatorios.

El estudio HS-I (M11-313) evaluó a 307 pacientes con dos periodos de tratamiento. En el periodo A, los pacientes recibieron placebo o Humira en una dosis inicial de 160 mg a la Semana 0, 80 mg a la Semana 2 y 40 mg cada semana, desde la semana 4 a la semana 11. El uso concomitante de antibiótico no fue permitido durante el estudio. Luego de 12 semanas de terapia, los pacientes que habían recibido Humira en el periodo A fueron re aleatorizados en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (Humira 40 mg cada semana, Humira 40 mg en semanas alternas o placebo, desde la semana 12 a la semana 35). Los pacientes que habían sido aleatorizados a placebo en el periodo A fueron asignados a recibir tratamiento con Humira 40 mg cada semana durante el periodo B.

El estudio HS-II (M11-810) evaluó a 326 pacientes con 2 periodos de tratamiento. En el periodo A, los pacientes recibieron placebo o Humira en una dosis inicial de 160 mg a la semana 0 y 80 mg a la semana 2 y 40 mg cada semana, desde la semana 4 a la semana 11. 19.3% de los pacientes continuaron con tratamiento antibiótico basal oral durante el estudio. Luego de 12 semanas de terapia, los pacientes que recibieron Humira en el periodo A fueron realeatorizados en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (Humira 40 mg cada semana, Humira 40 mg en semanas alternas o placebo, desde la semana 12 a la semana 35). Los pacientes que habían recibido placebo en el periodo A fueron asignados a recibir placebo en el periodo B.

Los pacientes que participaron en los estudios HS-I y HS-II fueron elegidos para inscribirse en un estudio de extensión, de etiqueta abierta, en el cual se administró Humira 40 mg cada

semana. La exposición media en toda la población de adalimumab fue de 762 días. Durante los 3 estudios, los pacientes utilizaron diariamente un lavado antiséptico tópico.

Respuesta clínica

La respuesta clínica a las lesiones inflamatorias fueron evaluadas utilizando la Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR, por sus siglas en inglés; 50% de reducción en el conteo total de abscesos y nódulos inflamatorios sin incremento en el conteo de abscesos y sin incremento en el conteo relativo de fistulas drenantes respecto al estado basal).

La reducción en el dolor dérmico relacionado a la HS, fue evaluada utilizando una Escala de Clasificación Numérica en pacientes que ingresaron al estudio con un puntaje basal inicial de 3 o más en una escala de 11 puntos.

A la semana 12, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Humira versus placebo, alcanzaron la HiSCR. A la semana 12, una proporción significativamente mayor de pacientes en el estudio HS-II, experimentó una disminución clínicamente relevante del dolor dérmico relacionado a HS (ver la Tabla 29). Los pacientes tratados con Humira tuvieron un riesgo significativamente menor de agravamiento de la enfermedad durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

Tabla 29: Resultados de eficacia a la semana 12, Estudios HS-I y HS-II

	Estudio HS-I		Estudio HS-II	
Criterio de valoración	Placebo	Humira 40 mg Semanal	Placebo	Humira 40 mg Semanal
Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26.0%)	N = 153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)*
≥30% Reducción en Dolor dérmico ^b	N = 109 27 (24.8%)	N = 122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)*

*P<0.05, **P<0.001, Humira versus placebo.

^a Entre todos los pacientes aleatorizados.

^b Entre los pacientes con evaluación inicial del dolor dérmico relacionado a HS≥3, basado en la Escala de Clasificación Numérica 0-10; 0 = no dolor dérmico, 10= dolor dérmico tan mal como se pueda imaginar.

Entre los pacientes que fueron aleatorizados con Humira continuamente en dosis semanales, la tasa HiSCR total a la semana 12, se mantuvo hasta la semana 96. El tratamiento a más largo plazo con Humira 40 mg administrado semanalmente por 96 semanas no identificó nuevos hallazgos de seguridad.

Se demostraron grandes mejorías a la semana 12 a partir del estado basal, comparado con

placebo, en la calidad de vida relacionada específicamente a la salud de la piel, según se mide en el Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI; estudios HS-I y HS-II), en la satisfacción global del paciente con el tratamiento medicinal, según se mide en el Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento (TSQM; estudios HS-I y HS-II) y salud física según se mide en el resumen del Puntaje del Componente Físico SF-36 (Estudio HS-I).

ESTUDIOS CLINICOS DE UVEITIS

La seguridad y eficacia de Humira fue evaluada en pacientes adultos con uveítis no infecciosa anterior, intermedia, posterior y panuveítis (también conocida como uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior excluyendo pacientes con uveítis anterior aislada, en dos estudios randomizados, doble ciegos y placebo controlados (UV Estudio I (M10-877) y UV Estudio II (M10-880)). Los pacientes que recibieron placebo o Humira en una dosis inicial de 80 mg seguidos de 40 mg semana por medio empezando una semana después de la dosis inicial.

Fueron permitidas dosis estables concomitantes de inmunosupresores no biológicos. El punto final primario de eficacia en ambos estudios fue “tiempo en el fallo del tratamiento”. Siguiendo el control inicial de la enfermedad, una falla en el tiempo de la prolongación del tratamiento resultara en un riesgo reducido de brotes de la enfermedad, inflamación y pérdida de la visión.

El fallo en el tratamiento fue definido como un resultado de múltiples componentes basado en inflamación coriorretiniana y/o lesiones vasculares inflamatorias, grado celular de cámara anterior (AC por sus siglas en ingles), grado opacidad del vítreo (VH por sus siglas en ingles) y mejor agudeza visual corregida (BCVA por sus siglas en ingles).

UV Estudio I evaluó 217 pacientes con uveítis activa a pesar del tratamiento con corticosteroides (prednisona oral en una dosis de 10 a 60 mg/día). Todos los pacientes recibieron una dosis estandarizada de prednisona 60 mg/día en la entrada del estudio seguido de un horario mandatorio con completa discontinuación del corticosteroide en la semana 15.

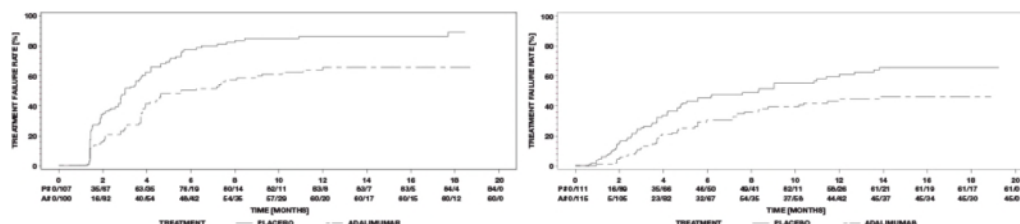
UV Estudio II evaluó 226 pacientes con uveítis inactiva requiriendo tratamiento de corticosteroide crónica (prednisona oral 10 a 35 mg/día) en estado basal para controlar la enfermedad. Los pacientes subsecuentemente se sometieron a un calendario mandatorio con discontinuación de corticosteroide en la semana 19.

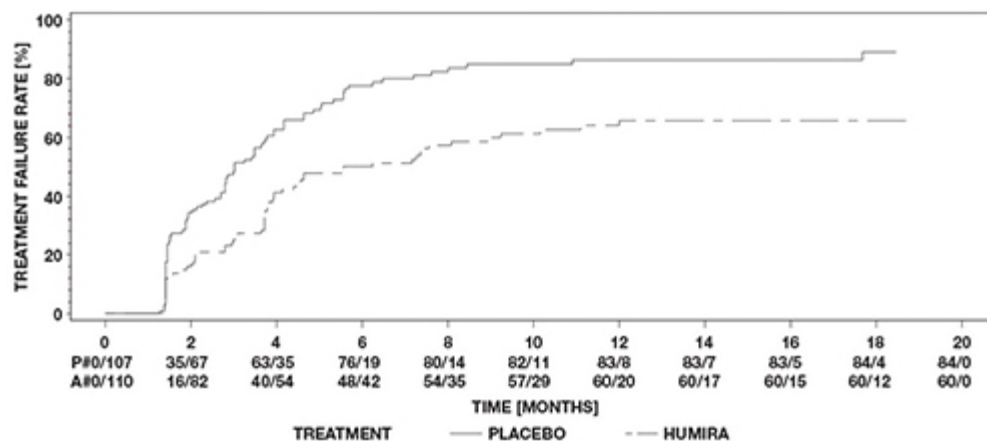
Respuesta clínica

Los resultados de ambos estudios demostraron reducción estadísticamente significativa del riesgo de falla del tratamiento en Pacientes tratados con HUMIRA versus pacientes que recibieron placebo (Ver Tabla 30). Ambos estudios demostraron un efecto temprano y sostenido de HUMIRA en la tasa de fallo del tratamiento versus placebo (ver figura 6).

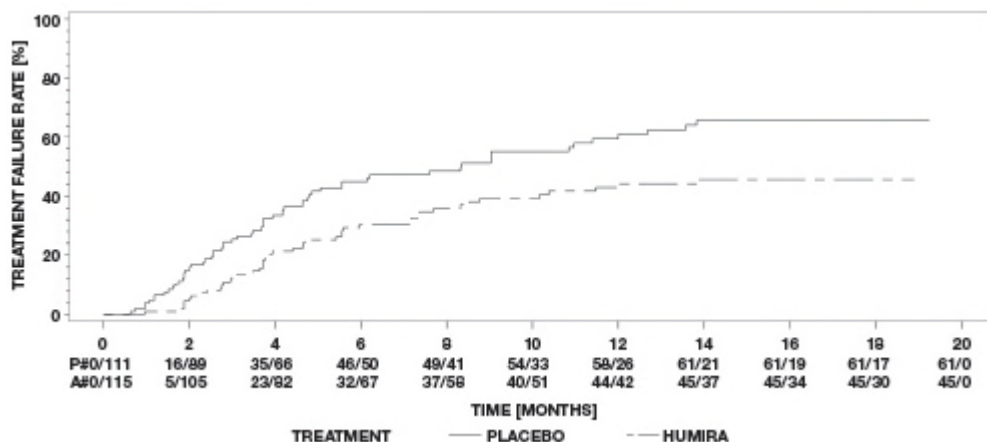
Tabla 30: Tiempo de falla del tratamiento en UV estudios I y II

Análisis del Tratamiento	N	Falla N (%)	Mediana Tiempo de falla (meses)	HR ^a	CI 95% para HR ^a	Valor P ^b
Tiempo de falla en el tratamiento en o después de la semana 6 en UV estudio I						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	<0.001
Tiempo de falla en el tratamiento en o después de la semana 2 en UV estudio II						
Análisis primario (ITT)						
Placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004
Nota: Falla del tratamiento en o después de la semana 6 (UV Estudio I), en o después de la semana 2 (UV Estudio II), fue contado como evento. Abandonos debido a razones diferentes a la falla del tratamiento fueron censados al momento del abandono. a. HR de adalimumab VS placebo desde regresión de peligros proporcionales con tratamiento como factor. b. 2-lados Valor P desde prueba de rango de inicio. c. NE = no estimable. Más bajo que la mitad de sujetos a riesgo que tuvieron un evento.						





Estudio UV I



Estudio UV II

Figura 6: Curvas Kaplan-Meier sumalizando tiempo de falla en el tratamiento en o después de la semana 6 (UV Estudio I) o semana 2 (UV Estudio II)

En ambos estudios todos los componentes del punto final primario contribuyeron acumulativamente a la deferencia general de los grupos de Humira y placebo (Tabla 31)

Tabla 31: Fallo de componentes del tratamiento en UV Estudios I y II

Componente de la falla del tratamiento	UV I			UV II		
	HR _a	CI 95%	Valor P _b	HR ^a	CI 95%	Valor P _b
Nuevas lesiones inflamatorias activas	0.38	(0.21 – 0.69)	0.001	0.55	(0.26-1.15)	0.105
Grado Células Cámara	0.51	(0.30-0.86)	0.01	0.7	(0.42-1.18)	0.18

Anterior						
Grado Opacidad del vítreo	0.32	(0.18-0.58)	<0.001	0.79	(0.34-1.81)	0.569
Mejor agudeza visual corregida	0.56	(0.32-0.98)	0.04	0.33	(0.16-0.70)	0.002
Nota: Falla del tratamiento en o después de la semana 6 (UV Estudio I), en o después de la semana 2 (UV Estudio II), fue contado como evento. Abandonos debido a razones diferentes a la falla del tratamiento fueron censados al momento del abandono. a. HR de adalimumab vs placebo desde regresión de peligros proporcionales con tratamiento como factor. b. 2-lados Valor <i>P</i> desde prueba de rango de inicio.						

Adicionalmente, en UV Estudio I, se observaron diferencias estadísticamente significativas en favor de adalimumab versus placebo pro cambios en grado celular AC, grado opacidad del vítreo y MAR BCVA (significa cambio desde en anterior mejor estado a Semana 6 hasta la visita final; Valores *P*: 0.011, <0.001 y 0.003, respectivamente)

De los 417 sujetos incluidos en la extensión de largo plazo no controlada de los Estudios UV I y UV II, 46 sujetos no fueron elegibles (por ejemplo, desarrollaron complicaciones secundarias a retinopatía diabética, por cirugía de cataratas o vitrectomía) y se excluyeron del análisis primario de eficacia. De los 371 pacientes restantes, 276 pacientes evaluables alcanzaron 78 semanas de tratamiento de etiqueta abierta con adalimumab. Basado en el enfoque de datos observados, 222 (80.4%) estaban en inactividad (sin lesiones inflamatorias agudas, grado celular AC $\leq 0.5+$, grado VH $\leq 0.5+$) con una dosis de esteroide concomitante ≤ 7.5 mg por día; y 184 (66.7%) estaban en inactividad y libres de tratamiento con esteroides. BCVA estaba ya sea mejorado o sostenido (deterioro < 5 letras) en 88.4% de los ojos en la semana 78. Entre los pacientes que discontinuaron el estudio antes de la semana 78, el 11% discontinuó por eventos adversos, y 5% por una respuesta insuficiente al tratamiento con adalimumab.

Calidad de vida

En UV estudio I, el tratamiento con Humira resultó en mantenimiento de las funciones relacionadas con la visión y calidad de vida relacionada a la salud medido por NEI VFQ-25.

Pediatría

ESTUDIOS CLINICOS EN ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL

ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL POLIARTICULAR (AIJp)

La seguridad y eficacia de Humira se evaluaron en dos estudios (AIJp I y II) en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular activa o de curso poliarticular, que tenían una variedad de tipos de inicio de AIJ (más frecuentemente poliartritis y oligoartritis extendida factor reumatoideo negativo o positivo).

AIJp I

La seguridad y eficacia de Humira se evaluaron en un estudio multicéntrico, randomizado, doble-ciego, grupo-paralelo en 171 niños (4 a 17 años de edad) con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ). En la fase inicial abierta (OL LI), los pacientes se estratificaron en dos grupos, tratados con MTX (metotrexato) o no tratados con MTX. Los pacientes que estaban en el estrato sin MTX eran ya sea naïve o habían sido retirados de MTX al menos dos semanas previo al estudio de administración de droga. Los pacientes permanecieron con dosis estable de AINEs y/o prednisona (≤ 0.2 mg/kg/día o 10 mg/día máximo). En la fase OL LI, todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de Humira semana por medio por 16 semanas. La distribución de pacientes por edad y dosis mínima, media y máxima recibida durante la fase OL LI se presenta en la tabla 32.

Tabla 32

Distribución de pacientes por edad y dosis de Humira recibida durante la fase OL LI

Grupo de Edad	Número de Pacientes en el Estado Basal n (%)	Dosis mínima, media y máxima
4 a 7 años	31 (18.1)	10, 20 y 25 mg
8 a 12 años	71 (41.5)	20, 25 y 40 mg
13 a 17 años	69 (40.4)	25, 40 y 40 mg

Los pacientes que demostraron una respuesta ACR 30 Pediátrico en la semana 16 fueron elegibles para ser randomizados en la fase doble ciego (DB) y recibieron ya sea Humira 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg, o placebo semana por medio por 32 semanas adicionales o hasta que la enfermedad recayera. Los criterios de recaída de enfermedad se definieron como un empeoramiento de $\geq 30\%$ desde el estado basal en ≥ 3 de 6 criterios importantes del ACR Pediátrico, ≥ 2 articulaciones activas y mejoría de $> 30\%$ en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas o en recaída de enfermedad, los pacientes fueron elegibles para reclutarlos en la fase de extensión abierta.

Tabla 33

Respuestas ACR 30 Ped en el estudio de AIJ

Estrato	MTX		Sin MTX	
Fase				
OL-LI 16 semanas				
Respuesta ACR 30 Ped (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Doble Ciego	Humira (n = 38)	Placebo (n = 37)	Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)

Recaída de enfermedad al final de las 32 semanas ^a (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37) ^b	43.3% (13/30)	71.4% (20/28) ^c
Mediana de tiempo a la recaída de la enfermedad	>32 semanas	20 semanas	>32 semanas	14 semanas

^a Respuestas ACR Ped 30/50/70 en la semana 48 significativamente mayores que aquellos de pacientes tratados con placebo

^b p = 0.015

^c p = 0.031

Entre aquellos que respondieron a la semana 16 (n=144), las respuestas ACR Pediátrico 30/50/90 se mantuvieron por hasta seis años en la fase OLE en los pacientes que recibieron Humira a través del estudio.

En general, 19 individuos fueron tratados 6 años o más, 11 de los 19 estaban en el grupo de edad basal de 4 a 12 y 8 de los 19 estaban en el grupo de edad basal de 13 a 17 años.

Las respuestas totales fueron generalmente mejores y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando se trataron con la combinación de Humira y MTX comparado con Humira solo. Tomando estos resultados en consideración, Humira se recomienda para uso en combinación con MTX y para uso como monoterapia en pacientes para quienes el uso de MTX no es apropiado.

AIJp II

La seguridad y eficacia de Humira se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico en 32 niños (2-<4 años de edad o 4 años y mayores que pesaban <15 kg) con AIJ poliarticular moderada a severamente activa. Los pacientes recibieron 24 mg/m² de área de superficie corporal (BSA) de Humira por hasta un máximo de 20 mg semana por medio como una dosis única vía inyección SC por al menos 24 semanas. Durante el estudio, la mayoría de los sujetos usaron MTX concomitante, con unos pocos que reportaron uso de corticoides o AINEs.

En la Semana 12 y Semana 24, la respuesta ACR Pediátrico 30 fue 93.5% y 90.0%, respectivamente, usando el enfoque de datos observados. Las proporciones de sujetos con ACR Pediátrico 50/70/90 en la Semana 12 y Semana 24 fueron 90.3%/61.3%/38.7% y 83.3%/73.3%/36.7%, respectivamente. Entre aquellos que respondieron (ACR Pediátrico 30) en la Semana 24 (n=27 de 30 pacientes), las respuestas ACR Pediátrico 30 se mantuvieron por hasta 60 semanas en la fase OLE en pacientes que recibieron Humira durante este período de tiempo. En general, 20 sujetos fueron tratados por 60 semanas o más.

ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS

La seguridad y eficacia de Humira fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con artritis relacionada con entesitis. Los pacientes fueron ordenados de manera aleatoria para recibir ya fueran dosis de Humira 24 mg/m² de área de superficie corporal (ASC) hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas, por 12 semanas. El periodo doble ciego fue seguido de un periodo de

etiqueta abierta (OL, por sus siglas en inglés) durante el cual los pacientes recibieron Humira 24 mg/m² de ASC hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas, por vía subcutánea hasta un máximo de 192 semanas adicionales. El criterio de valoración primario fue el porcentaje en el cambio desde el punto inicial hasta la semana 12, en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no provocada por deformidad o articulaciones con pérdida de movimiento, más dolor y/o sensibilidad), el cual fue alcanzado (P=0.039) con un porcentaje promedio de disminución de -62.6% en pacientes en el grupo de Humira, comparado con -11.6% en pacientes en el grupo placebo. La mejora en el número de articulaciones activas se mantuvo durante el período de etiqueta abierta hasta la Semana 156. La mayoría de pacientes demostraron mejora clínica en los criterios de valoración secundarios, tales como el número de sitios de entesitis, conteo de articulaciones sensibles (TJC, por sus siglas en inglés), conteo de articulaciones inflamadas (SJC, por sus siglas en inglés), respuesta ACR 30 pediátrica, respuesta ACR 50 pediátrica y respuesta ACR 70 pediátrica y mantuvieron estas mejoras durante el periodo de etiqueta abierta hasta la semana 156 del estudio.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN EN PEDIATRÍA

Humira fue evaluada en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego designado para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de inducción y mantenimiento con dosis dependientes del peso corporal (<40 Kg o ≥ 40 Kg) en 192 pacientes pediátricos entre edades de 6 y 17 (inclusive) años de edad, con la enfermedad de Crohn moderada a severamente activa definida como el puntaje > 30 del Índice de Actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI). Los sujetos tenían que haber fallado previamente al tratamiento convencional (incluyendo corticosteroides y/o inmunomoduladores) para EC. Los sujetos también debían haber perdido la respuesta o haber sido intolerantes al infliximab.

Todos los sujetos recibieron terapia de inducción a etiqueta abierta a la dosis basada en su peso corporal basal: 160mg a la Semana 0 y 80 mg a la Semana 2 para sujetos de ≥ 40 Kg, y 80 mg y 40 mg, respectivamente, para sujetos <40 Kg.

En la Semana 4, los sujetos fueron ordenados aleatoriamente 1:1, basados en su peso corporal en ese momento, ya fuera en el régimen de mantenimiento de Dosis baja o de Dosis Estándar, tal como se muestra en la Tabla 34.

Tabla 34: Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis baja	Dosis estándar
<40 Kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
≥ 40 Kg	20 mg en semanas alternas	40 mg en semanas alternas

Resultados de eficacia

El criterio de valoración primario del estudio fue la remisión clínica a la Semana 26, definida como un puntaje PCDAI ≤ 10.

Las tasas de remisión clínica y respuesta clínica (definida como la reducción en el puntaje PCDAI de al menos 15 puntos a partir de la línea basal) se presentan en la Tabla 35. Las tasas de discontinuación de corticosteroides e inmunomoduladores se presentan en la Tabla 36.

**Tabla 35: Estudio de EC pediátrica
Remisión clínica y respuesta PCDAI**

	Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas N= 93	Dosis baja 20/10 mg en semanas alternas N= 95	Valor P*
Semana 26			
Remisión clínica	38.7%	28.4%	0.075
Respuesta clínica	59.1%	48.4%	0.073
Semana 52			
Remisión clínica	33.3%	23.2%	0.100
Respuesta clínica	41.9%	28.4%	0.038
*Valor p para la comparación de la Dosis estándar versus Dosis baja.			

**Tabla 36: Estudio de EC pediátrico
Descontinuación de corticosteroides o inmunomoduladores y remisión de fístula**

	Dosis estándar 40/20 mg en semanas alternas	Dosis baja 20/10 mg en semanas alternas	Valor P¹
Descontinuación de corticoides	N= 33	N=38	
Semana 26	84.8%	65.8%	0.066
Semana 52	69.7%	60.5%	0.420
Descontinuación de inmunomoduladores ²	N=60	N=57	
Semana 52	30.0%	29.8%	0.983
Remisión de fístula ³	N=15	N=21	
Semana 26	46.7%	38.1%	0.608
Semana 52	40.0%	23.8%	0.303
¹ Valor p de la comparación de Dosis estándar versus Dosis baja ² El tratamiento inmunosupresor solamente podía ser discontinuado en o después de la Semana 26, a discreción del investigador si el sujeto llenaba el criterio de respuesta clínica ³ definido como el cierre de todas las fístulas que en la línea basal se encontraban drenando, por al menos dos visitas consecutivas después de la basal.			

Aumentos estadísticamente significativos (mejoría) de la línea basal a las Semanas 26 y 52 en el Índice de masa corporal y la velocidad de crecimiento fueron observados en ambos grupos de tratamiento. Mejoras estadística y clínicamente significativas desde la línea basal fueron observadas en ambos grupos de tratamiento acerca de los parámetros de calidad de vida (incluyendo IMPACT III).

Los pacientes del estudio de CD Pediátrica tuvieron la opción de continuar en un estudio de extensión de etiqueta abierta a largo término. Siguiendo 5 años de terapia de Humira, 74% (37/50) los pacientes continuaron en remisión clínica y 92% (46/50) de pacientes continuaron en respuesta clínica de acuerdo a PCDAI.

ESTUDIOS CLINICOS PEDIATRICOS DE PSORIASIS EN PLACA

La eficacia de Humira fue evaluada en un estudio aleatorio, controlado, doble ciego de 114 pacientes pediátricos a partir de 4 años de edad, con psoriasis en placa crónica severa (que se define como PGA mayor o igual a 4 o compromiso mayor a 20% de BSA o compromiso mayor a 10% de BSA con lesiones muy gruesas o PASI mayor o igual a 20 o mayor o igual o mayor a 10 con compromiso facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante) los cuales fueron controlados inadecuadamente con terapia tópica y helioterapia o fototerapia.

Los pacientes recibieron Humira 0.8mg/Kg en semanas alternas (hasta 40mg), 0.4mg/Kg en semanas alternas (hasta 20mg) o metotrexato 0.1-0.4 mg/Kg semanalmente (hasta 25mg). A la semana 16, hubo más pacientes aleatorizados a Humira 0.8mg/Kg que tuvieron respuestas positivas de eficacia (por ejemplo, PASI 75) que aquellos que fueron aleatorizados a MTX.

Tabla 37: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placa, a la Semana 16

	MTX ^a N=37	Humira 0.8mg/Kg en semanas alternas N=38
PASI 75 ^b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Resuelto/mínimo ^c	15 (40.5%)	23 (60.5%)
a MTX = metotrexato b P=0.027, Humira 0.8 mg/Kg versus MTX c P=0.083, Humira 0.8 mg/Kg versus MTX		

Los pacientes que alcanzaron PASI 75 y PGA Resuelto o mínimo fueron retirados del tratamiento por hasta 36 semanas y fueron monitorizados para el control de la pérdida de la enfermedad (pérdida de respuesta PGA). Los pacientes fueron luego reubicados en el tratamiento con adalimumab 0.8mg/Kg en semanas alternas por 16 semanas adicionales y las respuestas observadas durante el tratamiento fueron similares a las del periodo doble ciego

previo: respuesta PASI 75 de 78.9% (15 de 19 sujetos) y PGA resuelto o mínima de 52.6% (10 de 19 sujetos).

En el periodo de etiqueta abierta del estudio, las respuestas PASI 75 y PGA resuelto o mínima se mantuvieron por hasta 52 semanas adicionales sin ningún indicio nuevo de seguridad.

Hidradenitis Supurativa en Adolescentes:

No hay estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La eficacia de Humira para el tratamiento de pacientes adolescentes con HS se ha predicho con base en la eficacia demostrada y la relación exposición-respuesta en pacientes adultos con HS y la probabilidad de que el curso de la enfermedad, la fisiología y los efectos del medicamento sean substancialmente similares que los de los adultos expuestos a los mismos niveles. La recomendación de la dosis para HS en adolescentes, programada como 40mg cada dos semanas, se ha predicho para proveer una eficacia similar a la observada con 40mg cada dos semanas. La seguridad de la dosis recomendada de Humira para la población adolescente con HS está basada en el perfil de seguridad de Humira a través de las diferentes indicaciones tanto en pacientes adultos como pediátricos a dosis similares o más frecuentes.

ESTUDIOS CLINICOS EN UVEITIS PEDIATRICA

La seguridad y eficacia de Humira fue evaluada en un estudio aleatorio, controlado, doble ciego, randomizado, de 90 pacientes desde 2 años de edad hasta menores de 18 años de edad con uveítis anterior no infecciosa asociada con Artritis juvenil idiopática que fueron refractarios a un tratamiento de al menos 12 semanas con metotrexato. Los pacientes recibieron o placebo o 20mg de adalimumab (si < 30 kg) o 40mg de adalimumab (si ≥ 30 kg) cada dos semanas en combinación con su dosis basal de metotrexato.

El punto final primario fue el tiempo para la falla del tratamiento. El criterio para determinar la falla del tratamiento fue el empeoramiento o la falta sostenida de mejora en la inflamación ocular, o la mejora parcial con desarrollo de comorbilidades, o el empeoramiento de comorbilidades no permitiendo el uso de medicamentos concomitantes, y la suspensión del tratamiento por un periodo extendido de tiempo.

Respuesta clínica

Adalimumab retrasó significativamente el tiempo para la falla del tratamiento, comparado con placebo (Ver figura 6, $P < 0.0001$ de una prueba de rango logarítmico). La mediana de tiempo para el tratamiento fue de 24.1 semanas para los sujetos tratados con placebo, mientras la mediana de tiempo para la falla del tratamiento en los pacientes con tratados con Humira no fue estimable puesto que menos de una mitad de estos sujetos experimentaron falla al tratamiento. Adalimumab redujo significativamente el riesgo de falla al tratamiento por un 75% en relación al placebo, como se muestra en el Índice de riesgo (Hazard Ratio) ($HR = 0.25$ [95% CI: 0.12, 0.49]).

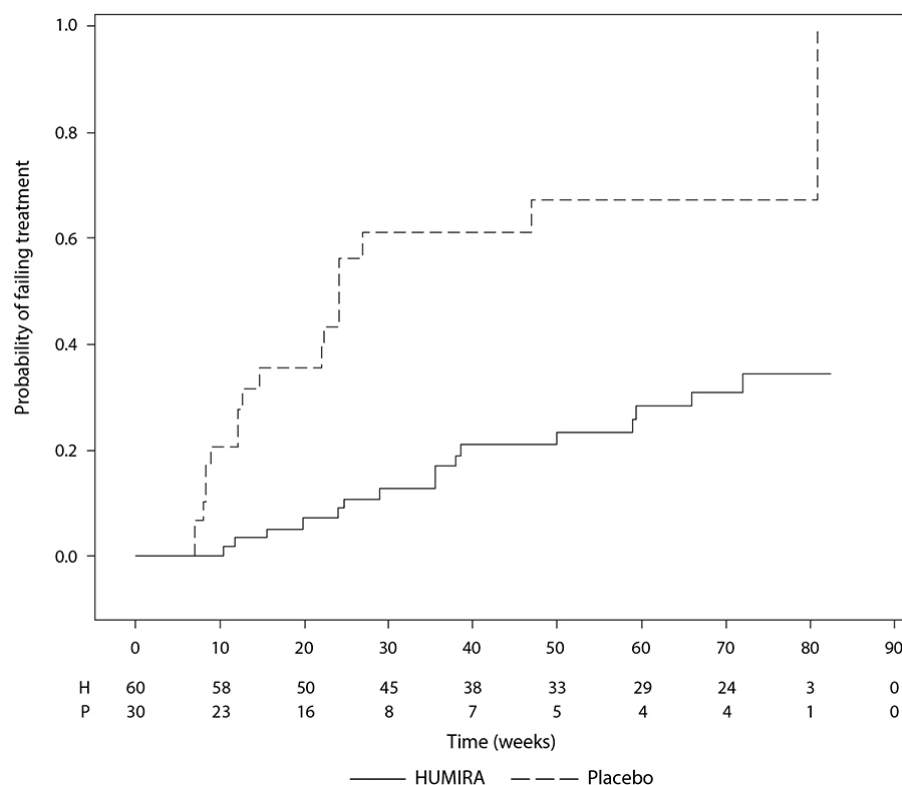


Figura 7: Curvas Kaplan-Meier Curves resumiendo el tiempo hasta la falla del tratamiento en el Estudio de Uveitis pediátrica.

Inmunogenicidad

La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con aumento del clearance y reducción de la eficacia de adalimumab. No existe correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y eventos adversos.

Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos del producto, las comparaciones de las tasas de anticuerpos con las de otros productos no son apropiadas.

Adultos

Los pacientes en estudios de artritis reumatoidea I, II y III en AR se analizaron en múltiples puntos de tiempo para anticuerpos anti-adalimumab durante el período de 6 a 12 meses. En los estudios pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 5.5% (58/1053) de los pacientes tratados con adalimumab, comparado con 0.5% (2/370) con placebo. En los pacientes que no recibían metotrexato concomitante, la incidencia fue 12.4%, comparado a 0.6% cuando adalimumab se usó como agregado a metotrexato.

En pacientes con artritis psoriática, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 10% (38/376) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no recibían metotrexato concomitante, la incidencia fue 13.5% (24/178), comparado a 7% (14/ 198) cuando adalimumab se usó como agregado a metotrexato.

En pacientes con espondilitis anquilosante se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 8.3% (17/204) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no recibían metotrexato concomitante, la incidencia fue 8.6% (16/185), comparado a 5.3% (1/19) cuando adalimumab se usó como agregado a metotrexato.

En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, se identificaron anticuerpos antiadalimumab en 8/152 de sujetos (5.3%) que fueron tratados de manera continuada con adalimumab.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 2.6% (7/269) de los pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes con CU moderada a severamente activa, la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab en pacientes tratados con adalimumab fue 5%.

En pacientes con psoriasis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 8.4% (77/920) de los pacientes tratados con adalimumab sin metotrexato concomitante. En pacientes con psoriasis en placa bajo terapia a largo plazo con adalimumab sin metotrexato concomitante y que participaron en un estudio de discontinuación y retratamiento, la tasa de anticuerpos antiadalimumab después de retratamiento (2.3%) fue similar a la tasa observada previo a la discontinuación (1.9%).

En pacientes con Hidradenitis supurativa de moderada a severa, se identificaron anticuerpos antiadalimumab en 10.1% (10/99) de los pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes con uveítis no infecciosa, fueron identificados anticuerpos anti-adalimumab en 4.8% (12/249) de los pacientes tratados con adalimumab

Pediátricos

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían 4 a 17 años se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 16% de los pacientes tratados con adalimumab. En pacientes que no recibían metotrexato concomitante, la incidencia fue 26%, comparado con 6% cuando adalimumab se usó como agregado a metotrexato.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían 2 a <4 años de edad, o que tenían 4 años y mayores que pesaban <15 kg, se identificaron anticuerpos antiadalimumab en 7% (1/15) de los pacientes y ese paciente estaba recibiendo metotrexato concomitantemente.

En pacientes con artritis relacionada con entesitis fueron identificados anticuerpos antiadalimumab en 11% (5/46) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no recibían metotrexato concomitantemente la incidencia fue de 14% (3/22), comparado con 8% (2/24) cuando adalimumab fue utilizado en adición a metotrexato.

En pacientes pediátricos con EC moderada a severamente activa, la tasa de anticuerpos antiadalimumab desarrollados en los pacientes que recibían adalimumab fue 3.3%.

En pacientes pediátricos con psoriasis, se identificaron anticuerpos antiadalimumab en 13% (5/38) de los sujetos tratados con monoterapia de adalimumab 0.8mg/Kg.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2°C a 8°C (36°F – 46°F) (refrigerado y conservar la jeringa o pen en el envase de cartón externo para protegerlo de la luz. No congelar.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Humira AC (adalimumab) solución inyectable se presenta en forma de solución estéril de 40 mg de adalimumab disueltos en 0,4 mL de solución estéril para administración parenteral en las siguientes opciones de envasado:

Humira AC 40 mg por 0,4 mL solución inyectable en jeringa prellenada para un solo uso (para **uso por el paciente**):

- Envase de cartón que contiene 2 blisters, con 1 jeringa prellenada y 2 gasas con alcohol en cada blister.

Humira AC 40 mg/0,4 mL solución inyectable en un Pen (dispositivo de aplicación – autoinyector) precargado:

- Envase de cartón que contiene dos gasas preparadas con alcohol y dos blíster de dosis. Cada blíster de dosis consiste de un Pen de uso único, que contiene una jeringa de vidrio prellenada con 0,4 mL, proporcionando 40 mg (0,4 mL) de Humira AC.