



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

NOMBRE DEL PRODUCTO

Adalimumab solución para inyección en Jeringa prellenada

Adalimumab solución para inyección en Jeringa prellenada con Aplicador (Pen)

Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de FNT.

Nombre comercial:

HUMIRA®AC

DESCRIPCIÓN

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG₁) recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Adalimumab fue creado usando la tecnología de exposición con fagos, lo que resulta en regiones variables con cadena pesada y liviana totalmente humanas, que le confiere especificidad al factor de necrosis tumoral humano (FNT) y secuencias de cadena liviana kappa y de cadena pesada de la IgG₁ humana. Adalimumab se une con alta afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (FNT- alfa) y no a la linfotóxina (FNT- beta). Adalimumab se produce por tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular de mamíferos. Consiste de 1330 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kilodaltons.

HUMIRA®AC se suministra como una solución de adalimumab estéril, libre de preservantes para administración subcutánea. El producto está disponible en jeringa de vidrio prellenada para dosis única de 1 mL o en Pen prellenado para dosis única (HUMIRA®AC Pen –Jeringa prellenada con aplicador). Junto con el Pen se encuentra una jeringa de vidrio prellenada de 1 mL para dosis única. La solución de HUMIRA®AC es clara e incolora, con un pH de aproximadamente 5.2.

Los ingredientes inactivos para HUMIRA®AC 40 mg por 0.4 mL (100 mg/mL) incluyen: 16.8 mg manitol, 0.4 mg polisorbato 80, y agua para inyección.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

INDICACIONES

Artritis reumatoide

HUMIRA® AC en combinación con metotrexato, está indicado para:

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

HUMIRA® AC puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

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

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

HUMIRA® AC en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Humira puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible (para consultar los datos de eficacia en monoterapia. No se ha estudiado el uso de Humira en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

HUMIRA® AC está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

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

Artritis psoriásica

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido suficiente. Se ha demostrado que HUMIRA®AC reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que que hayan fallado a la terapia, que tengan contraindicación a la terapia, o son intolerantes a otra terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Psoriasis pediátrica en placas

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para terapia tópica y fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

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

Enfermedad de Crohn pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de HUMIRA® AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA® AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de HUMIRA® AC a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA® AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA® AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA® AC a 40 mg cada semana.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación hasta 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA[®] AC

(administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con HUMIRA[®]AC.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, HUMIRA[®]AC 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.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis recomendada de HUMIRA[®]AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años de edad, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad

Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA[®]AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA[®] AC

La dosis recomendada de HUMIRA[®]AC para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico

HUMIRA[®]AC no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica ***Pacientes con peso corporal < 40 kg:***

La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Pacientes con peso corporal ≥ 40 kg:

La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento.

HUMIRA[®]AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica

HUMIRA[®] AC
Información para Prescribir – Colombia/Ecuador
CCDS 03321215; Diciembre/ 2015



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

La dosis recomendada de HUMIRA®AC es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico

Preparación de HUMIRA® AC

HUMIRA®AC debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse HUMIRA®AC si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

HUMIRA®AC no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Uso pediátrico

HUMIRA®AC no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con HUMIRA®AC en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos y psoriasis en placa en pediatría.

Uso geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con HUMIRA®AC, el 9.5% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del FNT. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del FNT, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con HUMIRA®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con HUMIRA®AC antes de comenzar la terapia (Ver **Infecciones Oportunistas**).



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Como ocurre con otros antagonistas del FNT, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con HUMIRA®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con HUMIRA®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de HUMIRA®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con HUMIRA®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con HUMIRA®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)⁺.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con HUMIRA®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA®AC en los



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del FNT.

Los pacientes que reciben HUMIRA®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con HUMIRA®AC.

+ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del FNT, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del FNT son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del FNT en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del FNT se ha asociado con 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 junto con la terapia bloqueadora del FNT ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del FNT. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del FNT en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del FNT deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del FNT para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA® AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del FNT, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del FNT, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del FNT.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del FNT. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados post-comercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos post-comercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

mercaptopurina y HUMIRA®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con HUMIRA®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del FNT en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del FNT.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de HUMIRA®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del FNT. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de HUMIRA®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben HUMIRA®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con HUMIRA®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del FNT

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del FNT, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del FNT. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del FNT no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA[®] AC

adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con HUMIRA[®]AC.

Los pacientes que se tratan con HUMIRA[®]AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a niños 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.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del FNT una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar HUMIRA[®]AC en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con HUMIRA[®]AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con HUMIRA[®]AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con HUMIRA[®]AC, la terapia debe discontinuarse (Ver **REACCIONES ADVERSAS - Autoanticuerpos**).

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/Kg (266 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC) con MTX cada semana ó 373 veces cuando se administraron 40 mg SC sin MTX) el cual no reveló evidencia de daño fetal asociado con adalimumab. Sin embargo, no existen estudios adecuados ni bien controlados realizados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre el desarrollo y reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, adalimumab sólo debe utilizarse durante el embarazo en caso que sea estrictamente necesario.

Se dispone de datos clínicos limitados en mujeres embarazadas expuestas a adalimumab.

Sin embargo, 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.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de adalimumab en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia

No se conoce si adalimumab se excreta en la leche materna humana o si se absorbe por vía sistémica después de su ingestión.

Sin embargo, debido a que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche y debido al potencial de reacciones adversas serias, no se recomienda la lactancia materna por al menos cinco meses después del último tratamiento con HUMIRA®AC. Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la medicación para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis e Hidradenitis supurativa.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotales, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomycosis, histoplasmosis e infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares,



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nicturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

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

Población Pediátrica

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

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado 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 adalimumab 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.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 3.8 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

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

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.7 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del FNT incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del FNT. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del FNT diferente. La discontinuación de HUMIRA® AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg 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 adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab 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.

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

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes post-mercadeo de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores FNT, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Post-comercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Tabla 2: Reacciones Adversas Adicionales de la Vigilancia Post-comercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma hepatoesplénico de células T,, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	

SOBREDOSIS

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de adalimumab en humanos. No se ha observado toxicidad dosis limitante durante los ensayos clínicos con adalimumab. En los ensayos clínicos se administró a los pacientes dosis múltiples hasta de 10 mg/Kg sin evidencia de toxicidad dosis limitante. En el caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente en caso de signos o síntomas de reacciones adversas o efectos e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

FARMACOLOGIA CLINICA

HUMIRA® AC
Información para Prescribir – Colombia/Ecuador
CCDS 03321215; Diciembre/ 2015



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

General

Adalimumab se une específicamente al FNT y neutraliza la función biológica del FNT al bloquear su interacción con los receptores FNT de superficie celular p55 y p75. El FNT es una citoquina que ocurre en forma natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. Se han encontrado niveles elevados del FNT en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, incluyendo a pacientes con artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante y juegan un papel importante tanto en el proceso inflamatorio patológico como en la destrucción articular que son característicos de estas enfermedades. Se han encontrado también niveles elevados del FNT en placas psoriásicas. En psoriasis en placa, el tratamiento con adalimumab puede reducir el espesor epidérmico y la infiltración de las células inflamatorias. También se han encontrado niveles elevados de FNT en las lesiones de hidradenitis supurativa (HS). Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y los mecanismos por los cuales adalimumab ejerce sus efectos clínicos.

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

Farmacodinamia

Después del tratamiento con adalimumab se observó una disminución rápida en los niveles de reactantes de inflamación en fase aguda (proteína C reactiva [CRP, por sus siglas en inglés] y la tasa de eritrosedimentación [ESR, por sus siglas en inglés]) y de las citoquinas en suero [IL-6], en comparación con los niveles basales en pacientes con AR. También se observó un descenso en los niveles de la proteína C reactiva en pacientes con JIA, enfermedad de Crohn, o colitis ulcerativa e hidradenitis supurativa así como una reducción significativa en la expresión del FNT y de marcadores inflamatorios tales como el antígeno leucocitario humano (HLA-DR, por sus siglas en inglés) y mieloperoxidasa (MPO) en el colon de pacientes con enfermedad de Crohn. Los niveles séricos de las metaloproteinasas de matriz (MMP-1 y MMP-3) que producen la remodelación tisular responsable por la destrucción del cartílago también se disminuyeron después de la administración de adalimumab. Los pacientes con AR, AP y EA a menudo experimentan anemia leve a moderada y recuentos linfocitarios disminuidos, así como recuentos elevados de los neutrófilos y de plaquetas. Los pacientes tratados con adalimumab usualmente experimentaron mejoría en estos signos hematológicos de la inflamación crónica.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

La relación entre la concentración y eficacia de adalimumab en suero medida por los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20) parece seguir la ecuación de E_{max} de Hill, como se describe a continuación:

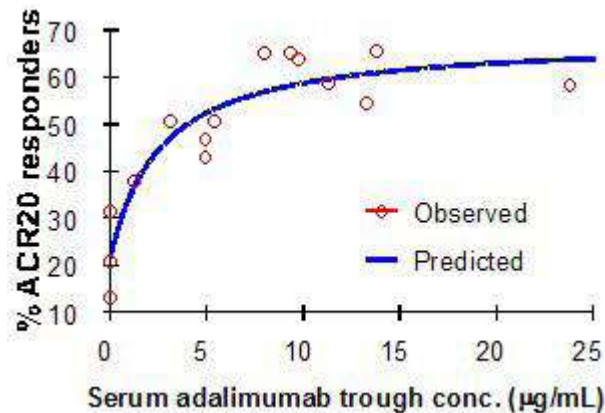


Figura 1: Relación entre concentración y eficacia

Se obtuvieron estimados de la CE_{50} que oscilaron desde 0.8 y 1.4 mcg/mL obtenidos a través del modelo farmacocinético/farmacodinámico del recuento de articulaciones inflamadas, del recuento de articulaciones sensibles y de las respuestas del ACR 20 de pacientes que participaron en los ensayos en Fase II y III.

Farmacocinética

Absorción:

Después de la administración única por vía subcutánea (SC) de 40 mg de adalimumab a 59 individuos adultos sanos, la absorción y distribución de adalimumab fueron lentas, alcanzando la concentración pico promedio en suero aproximadamente cinco días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio de adalimumab calculada de 3 estudios con una dosis única subcutánea de 40 mg fue de 64%.

Distribución y Eliminación:

La farmacocinética de dosis únicas de adalimumab se determinó en varios estudios con dosis intravenosas oscilando desde 0.25 a 10 mg/Kg. El volumen de distribución (V_{ss}) osciló desde 4.7 y 6.0 L, lo que indica que adalimumab se distribuye aproximadamente en forma similar entre los líquidos vasculares y extravasculares. Adalimumab se elimina lentamente, con depuraciones típicamente bajo 12 mL/h. La vida media en fase terminal promedio fue aproximadamente de dos semanas, oscilando entre



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

10 y 20 días en los estudios. La depuración y la vida media se mantuvieron relativamente inalteradas en el rango de dosis estudiado y la vida media terminal fue similar después de la administración intravenosa (IV) y SC. Las concentraciones del adalimumab en el líquido sinovial de varios pacientes con AR oscilaron desde 31 a 96% con respecto de las detectadas en suero.

Farmacocinética en Estado de Equilibrio:

La acumulación del adalimumab fue previsible con base en la vida media después de la administración SC de 40 mg de adalimumab en semanas alternas a pacientes con AR, con concentraciones mínimas promedio en estado de equilibrio de aproximadamente 5 mcg/mL sin administración concomitante de metotrexato (MTX) y de 8 a 9 mcg/mL (con MTX concomitante), respectivamente. Los niveles séricos mínimos de adalimumab en estado de equilibrio aumentaron aproximadamente en forma proporcional a la dosis, después de la administración SC de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana. En los estudios a largo plazo con dosificación durante más de dos años, no hubo evidencia de variaciones en la depuración con el tiempo.

En los pacientes con psoriasis, la concentración mínima promedio en estado de equilibrio fue de 5 mcg/mL durante el tratamiento con 40 mg de adalimumab en semanas alternas, sin uso concomitante con metotrexato.

En pacientes con hidradenitis supurativa, una dosis de 160mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80mg en la Semana 2, alcanzó concentraciones séricas promedio de aproximadamente 7 a 8mcg/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 10mcg/mL durante el tratamiento con 40mg de adalimumab cada semana.

Los análisis farmacocinéticos en la población con datos de más de 1200 pacientes revelaron que la coadministración de MTX ejerció un efecto intrínseco en la depuración aparente de adalimumab (CL/F) (véase **INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO**). Como era de esperarse, hubo una tendencia hacia mayor depuración aparente de adalimumab con mayor peso corporal y en la presencia de anticuerpos antiadalimumab.

También se identificaron otros factores menores; se pudo predecir mayor depuración aparente en pacientes tratados con dosis inferiores a la dosis recomendada y en pacientes con factor reumatoideo alto o con altas concentraciones de la proteína C-reactiva. Probablemente estos factores no son clínicamente importantes.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Semana 2, alcanza niveles séricos de adalimumab de aproximadamente 12 mcg/mL en la Semana 2 y en la Semana 4. Se observaron niveles mínimos promedio en estado de equilibrio de aproximadamente 7 mcg/mL en la Semana 24 y en la Semana 56, en pacientes con enfermedad de Crohn, luego de recibir una dosis de mantenimiento de adalimumab de 40 mg administrada en semanas alternas.

En pacientes con colitis ulcerativa, una dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2, alcanza concentraciones séricas de adalimumab de aproximadamente 12 mcg/mL durante el período de inducción. Se observaron niveles mínimos promedio en estado de equilibrio de aproximadamente 8 mcg/mL en pacientes con colitis ulcerativa luego de recibir una dosis de mantenimiento de adalimumab de 40 mg en semanas alternas.

Poblaciones Especiales:

Se investigó la farmacocinética en poblaciones especiales utilizando análisis farmacocinéticos poblacionales.

Geriatría

La edad pareció tener un efecto mínimo en la depuración aparente de adalimumab. De los análisis de la población, la depuración promedio ajustada al peso en pacientes de 40 a 65 años (n=850) y mayor o igual a 65 años (n=287) fue 0.33 y 0.30 ml/Kg/h, respectivamente.

Pediatría

Tras la administración de 24 mg/m² (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas a pacientes comprendidos entre 4 a 17 años de edad, con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA), la concentración mínima promedio del adalimumab en suero en estado de equilibrio (valores medios desde la semana 20 a la 48) fue 5.6 ± 5.6 mcg/mL (102% CV) en el tratamiento con adalimumab sin uso concomitante de metotrexato y 10.9 ± 5.2 mcg/mL (47.7% CV) con la administración concomitante de metotrexato. Las concentraciones mínimas promedio en estado de equilibrio del adalimumab en suero para los pacientes con un peso menor a 30 Kg, que recibían 20mg adalimumab por vía subcutánea en semanas alternas, sin uso concomitante con metotrexato o concomitantemente con metotrexato fueron 6.8 mcg/mL y 10.9 mcg/mL, respectivamente. Las concentraciones mínimas promedio en estado de equilibrio del adalimumab en suero para pacientes con peso mayor o igual a 30 Kg que recibían 40 mg de adalimumab por vía subcutánea en semanas alternas, sin uso concomitante con metotrexato o con metotrexato concomitantemente fueron 6.6 mcg/mL y 8.1 mcg/mL, respectivamente. En pacientes con JIA poliarticular comprendidos entre 2 a <4 años de edad



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

o de 4 años de edad y con peso menor a 15 Kg bajo dosis de adalimumab de 24 mg/m², la concentración mínima promedio del adalimumab en suero en estado de equilibrio fue 6.0 ± 6.1 mcg/mL (101% CV) en el tratamiento con adalimumab sin uso concomitante de metotrexato y 7.9 ± 5.6 mcg/mL (71.2% CV) con la administración concomitante de metotrexato.

Tras la administración de 24 mg/m² (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 ± 6.6 mcg/mL en el tratamiento con adalimumab sin uso concomitante de metotrexato y 11.8 ± 4.3 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 (±DE) de las concentraciones mínimas del adalimumab en suero que fueron alcanzadas a la Semana 4 fueron 15.7 ± 6.6 mcg/mL para los pacientes ≥ 40 Kg (160/80 mg) y 10.6 ± 6.1 mcg/mL para los pacientes < 40 Kg (80/40 mg).

Para los pacientes que continuaron con su terapia aleatoria, la media (±DE) de las concentraciones mínimas del adalimumab en suero a la Semana 52 fueron 9.5 ± 5.6 mcg/mL para el grupo de Dosis Estándar y 3.5 ± 2.2 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 (±DE) de las concentraciones mínimas del adalimumab en suero a la Semana 52 fueron 15.3 ± 11.4 mcg/mL (40/20 mg, semanalmente) y 6.7 ± 3.5 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 ±DE de las concentraciones mínimas de adalimumab en estado de equilibrio, fue aproximadamente 7.4 ± 5.8 mcg/mL (79% IC).

Género:

No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el género después de la corrección con el peso corporal del paciente.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Raza:

No se esperarían diferencias en la depuración de la inmunoglobulina entre las razas. Según los datos limitados en no caucásicos, no se observaron diferencias cinéticas importantes para el adalimumab.

Insuficiencia Hepática y Renal:

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

Estados patológicos:

Los voluntarios sanos y los pacientes con AR mostraron farmacocinéticas similares a adalimumab.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos, con base en los estudios de toxicidad en dosis única, en dosis repetidas y de genotoxicidad.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño a la Fertilidad

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

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos con adalimumab en las pruebas *in vivo* de micronúcleo de ratón, ni en la prueba de Ames para *Salmonella - Escherichia coli*, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS**Adultos****ESTUDIOS CLÍNICOS DE ARTRITIS REUMATOIDE**

Se evaluó Humira en más de 3000 pacientes en todos los ensayos clínicos de artritis reumatoide. Se evaluó la eficacia y la seguridad de Humira en 5 estudios aleatorios, doble ciego y bien controlados.

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

El estudio I de AR (DE009) evaluó 271 pacientes con AR moderada a severamente activa con mayor o igual a 18 años de edad, que habían



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

fracasado con la terapia con al menos un fármaco anti-reumático modificador de la enfermedad (FARMEs) (por ejemplo, hidroxicloroquina, oro oral o inyectable, azatioprina, D-penicilamina, sulfasalazina) y que habían tenido eficacia insuficiente con MTX a dosis de 12.5 a 25 mg (10 mg si eran intolerantes al MTX) cada semana y cuya dosis de MTX permaneció constante a 10 a 25 mg cada semana. Los pacientes tenían mayor o igual a 6 articulaciones inflamadas y mayor o igual a 9 articulaciones sensibles y con diagnóstico de AR según los criterios de ACR. Se administraron las dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg de Humira o de placebo, en semanas alternas durante 24 semanas.

El estudio II de AR (DE011) evaluó 544 pacientes con AR moderada a severamente activa, con mayor o igual a 18 años de edad y que habían fracasado con la terapia con al menos un FARME (por ejemplo, MTX, sulfasalazina, hidroxicloroquina, oro oral o inyectable, D-penicilamina, azatioprina). Los pacientes tenían mayor o igual a 10 articulaciones inflamadas y mayor o igual a 12 articulaciones sensibles y también fueron diagnosticados según los criterios de ACR. Se administraron dosis de 20 mg ó 40 mg de Humira por inyección SC en semanas alternas, administrando el placebo en las semanas alternas o cada semana durante 26 semanas; se administró el placebo cada semana por la misma duración.

El estudio III de AR (DE019) evaluó 619 pacientes con AR moderada a severamente activa que tenían mayor o igual a 18 años de edad, presentaban eficacia insuficiente al MTX a dosis de 12.5 mg a 25 mg (10 mg si eran intolerantes al MTX), administradas cada semana y aquellos cuya dosis de MTX permaneció constante a 12.5 mg a 25 mg administrada cada semana. A diferencia del estudio I de AR, no se requirió que los pacientes del estudio III de AR hubieran fracasado con la terapia con cualquier FARME aparte del MTX. Los pacientes tenían mayor o igual a 6 articulaciones inflamadas y mayor o igual a 9 articulaciones sensibles y con diagnóstico de AR según los criterios de ACR.

En este estudio hubo 3 grupos. El primero recibió inyecciones de placebo cada semana por 52 semanas. El segundo recibió 20 mg de Humira cada semana por 52 semanas. El tercer grupo recibió 40 mg de Humira en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas alternas. Al finalizar las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de Humira/MTX en semanas alternas hasta por 60 meses. Al finalizar las primeras 52 semanas, 457 pacientes se inscribieron en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de Humira/MTX en semanas alternas hasta por 10 años.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

El estudio IV de AR (DE031) evaluó 636 pacientes con AR moderada a severamente activa con mayor o igual a 18 años de edad. Estos pacientes cumplieron con los criterios de ACR para el diagnóstico de AR al menos por 3 meses y tenían por lo menos 6 articulaciones inflamadas y 9 articulaciones sensibles. Se aceptaron estos pacientes por haber recibido terapia con FARMES o porque permanecían con su terapia reumatológica preexistente, siempre que la terapia fuera estable por un mínimo de 28 días. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a 40 mg de Humira o placebo en semanas alternas, por 24 semanas.

El estudio V de AR (DE013) evaluó 799 pacientes adultos que no habían recibido terapia con metotrexato (MTX), con artritis reumatoide temprana moderada a severamente activa (duración promedio de la enfermedad menos de 9 meses). Este estudio evaluó la eficacia de la terapia de combinación con 40 mg de Humira, administrados en semanas alternas y metotrexato, de la monoterapia con 40 mg de Humira administrados en semanas alternas y de la monoterapia con metotrexato, en reducir los signos y síntomas de la AR y la tasa de progresión del deterioro de la articulación en artritis reumatoide por 104 semanas.

Estudios VI y VII de AR evaluaron cada uno 60 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa quienes fueron \geq 18 años. Los pacientes enrolados fueron o usuarios actuales de Humira 40 mg/0.8 mL y rateados su promedio de dolor en el sitio de inyección como al menos 3 cm (en un 0-10 cm VAS) o fueron sujetos biológico-nativos quienes empezaron Humira 40 mg/0.8 mL. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de Humira 40 mg/0.8 mL de Humira o Humira®AC 40 mg/0.4 mL seguidos de una inyección simple del tratamiento opuesto en sus próximas dosis.

Los resultados de los ensayos I-V AR se expresaron como el porcentaje de pacientes con mejoría de la AR, usando los criterios de respuesta de ACR. El criterio de valoración primario en los Estudios I, II y III de AR y el criterio de valoración secundario en el Estudio IV de AR, fue el porcentaje de pacientes que logró una respuesta de ACR 20 a la Semana 24 ó 26. El criterio de valoración primario en el Estudio V de AR fue el porcentaje de pacientes que logró una respuesta de ACR 50 a la Semana 52. Los estudios III y V de AR tenían un criterio de valoración primario adicional a las 52 semanas de retraso en la progresión de la enfermedad (detectado por los resultados de rayos X). El estudio III de AR tuvo también un criterio de valoración primario de cambios en la calidad de vida. El punto final primario en los estudios VI y VII de fueron AR fueron dolor inmediato en el sitio de la inyección medido por un 0-10 cm VAS.

Respuesta clínica

HUMIRA® AC
Información para Prescribir – Colombia/Ecuador
CCDS 03321215; Diciembre/ 2015



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Estudios I, II y III

El porcentaje de pacientes tratados con Humira que logró respuestas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 fue consistente a través de los tres estudios. Los resultados de los tres ensayos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Respuestas ACR en los Ensayos Controlados con Placebo (Porcentaje de Pacientes).

Respuesta	Estudio I ^{a,*} de AR		Estudio II ^{a,*} de AR		Estudio III ^{a,*} de 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 de AR a las 24 semanas, Estudio II de AR a las 26 semanas y Estudio III de AR a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg de Humira, administrados en semanas alternas

* P menor a 0.01, Humira vs placebo en todos los puntos de tiempo para ACR 20, 50 y 70

MTX = metotrexato

Los pacientes que recibieron 40 mg de Humira cada semana en el Estudio II de AR, también lograron tasas de respuesta de ACR 20, 50 y 70 estadísticamente significativas de 53.4%, 35.0% y 18.4% respectivamente, a los 6 meses.

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para el Estudio III de AR se muestran en la Tabla 4. Los siguientes resultados descritos generalmente son representativos de cada ensayo 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.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

En la extensión de etiqueta abierta del estudio III de AR, la mayoría de pacientes que lograron una respuesta ACR mantuvieron la respuesta cuando se continuó hasta por 10 años. De 207 pacientes que fueron ubicados aleatoriamente con Humira 40 mg en semanas alternas, 114 pacientes continuaron con Humira 40 mg en semanas alternas por 5 años. De ellos, 86 pacientes (75.4%) presentaron una respuesta ACR 20; 72 pacientes (63.2%) presentaron una respuesta ACR 50 y 41 pacientes (36%) tuvieron una respuesta ACR 70. De 207 pacientes, 81 pacientes continuaron con Humira 40mg en semanas alternas por 10 años. De ellos, 64 pacientes (79.0%) tuvieron una respuesta ACR 20, 56 pacientes (69.1%) tuvieron una respuesta ACR 50 y 43 pacientes (53.1%) tuvieron una respuesta ACR 70.

Tabla 4: Componentes de la Respuesta ACR en el Estudio III de 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 sensibles (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 de la actividad de la enfermedad ^b	63.0	35.0	38.0	65.0	20.0*	16.0*
Evaluación global del paciente de 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 (HAQ) ^c	1.50	1.25	1.25	1.50	0.75*	0.75*
CRP (mg/L)	10.0	9.0	9.0	10.0	4.0*	4.0*



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

- ^a 40 mg de Humira administrados en semanas alternas
^b Escala análoga visual; 0 = el mejor y 100 = el peor
^c Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación en Salud; 0=el mejor; 3=el peor, mide la capacidad del paciente para realizar las actividades siguientes: vestirse/asearse, ponerse de pie, comer, caminar, alcanzar algo, asir, mantener la higiene y mantener las actividades diarias
^{*} p menor a 0.001, Humira versus placebo, con base en el cambio promedio desde la basal

En el estudio III de AR el 84.7% de pacientes con respuestas ACR 20 a la Semana 24 mantuvieron la respuesta a las 52 semanas. Las siguientes figuras ilustran la durabilidad de las respuestas ACR 20 a Humira en los Estudios III y II.

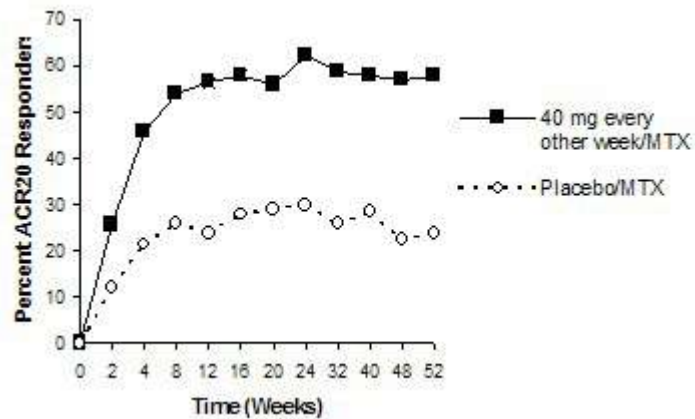


Figura 2: Respuestas ACR 20 del Estudio III de AR por más de 52 semanas.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

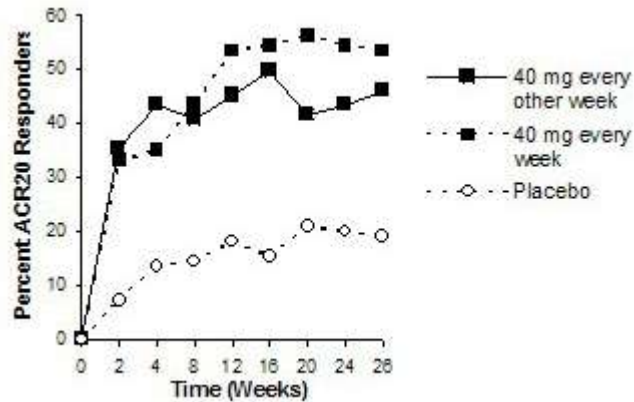


Figura 3: Respuestas ACR 20 del Estudio II de AR por más de 26 semanas.

Estudio IV de AR

La respuesta ACR 20 de los pacientes tratados con Humira más el estándar de cuidado fue estadísticamente mejor que la de los pacientes tratados con placebo más el estándar de cuidado (p menor a 0.001). No se observaron reacciones adversas únicas relacionadas con la combinación de Humira y de otros FARMES.

En los estudios I-IV de AR los pacientes tratados con Humira lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 más rápidas y más frecuentes que los pacientes tratados con placebo. En el Estudio I de AR hubo una diferencia estadísticamente significativa en las respuestas ACR 20 a la semana uno (primera visita del estudio) entre los pacientes tratados con Humira (26.0%) y con placebo (5.0%). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en las respuestas ACR 20 en los Estudios II, III y IV de AR a la semana dos (primera visita del estudio), entre los pacientes tratados con Humira (36.4%, 29.1% y 33.7%, respectivamente) y con placebo (7.3%, 13.0% y 8.6%, respectivamente). Se observó un patrón similar del tiempo a la primera respuesta ACR 50 y ACR 70 en los cuatro estudios.

Algunos pacientes que no tomaron MTX concomitantemente pueden obtener beneficio adicional del incremento de la frecuencia de la dosis de Humira de 40 mg, administrada cada semana. Esto se confirmó en un estudio a largo plazo, abierto, donde los pacientes con una respuesta incompleta aumentaron la frecuencia de dosificación desde 40 mg,



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

administrados en semanas alternas, hasta 40 mg administrados semanalmente.

Estudio V de AR

En el estudio V de AR realizado con pacientes con artritis reumatoide temprana que no habían recibido metotrexato, la terapia de combinación con Humira y metotrexato llevó a respuestas ACR más rápidas y significativamente mayores que la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con Humira a la Semana 52, y las respuestas se mantuvieron hasta la Semana 104 (ver la Tabla 5).

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

En el estudio de dos años 48.5% de los pacientes que recibieron la terapia de combinación de Humira/metotrexato lograron una respuesta clínica mayor (ACR 70 por 6 meses continuos), en comparación con 27.2% de pacientes que recibieron la monoterapia con metotrexato (p menor a 0.001) y 24.5% de los pacientes que recibieron la monoterapia con Humira (p menor a 0.001).

**Tabla 5: Respuesta ACR en el Estudio V de 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%
Principal respuesta clínica ^a			
Semana 104	27.2%	24.5%	48.5%



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

- ^a La principal respuesta clínica se define como el logro de una respuesta ACR 70 por un período continuo de 6 meses
- ^b p menor a 0.05 Humira/MTX vs MTX para ACR 20.
p menor a 0.001 Humira/MTX vs MTX para ACR 50 y 70 y la principal respuesta clínica
- ^c p menor a 0.001 Humira/MTX vs Humira

A la semana 52, 42.9% de los pacientes que recibieron la terapia de combinación de Humira/metotrexato lograron remisión clínica (Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS28) menor a 2.6), en comparación con 20.6% de los pacientes que habían recibido la monoterapia con metotrexato y 23.4% de los pacientes que habían recibido la monoterapia con Humira. La terapia de combinación de Humira/metotrexato fue estadística y clínicamente superior a la monoterapia con metotrexato (p menor a 0.001) y a la monoterapia con Humira (p menor a 0.001) en lograr un estado de bajo nivel de la enfermedad en los pacientes que fueron diagnosticados recientemente con artritis reumatoide moderada a severa (ver Tabla 6).

Tabla 6: Respuestas DAS28 en el Estudio V de AR

Respuesta DAS28	MTX N=257	HUMIRA N=274	HUMIRA/MTX N=268
Semana 52			
Basal (Promedio)	6.3	6.4	6.3
Cambio Promedio desde la Basal (Promedio ± SD)	-2.8 ± 1.4 ^a	-2.8 ± 1.5 ^b	-3.6 ± 1.3
Porcentaje de Pacientes en Remisión (DAS28 menor a 2.6)	20.6% ^a	23.4% ^b	42.9%
Semana 104			
Línea basal (promedio)	6.3	6.3	6.3
Cambio promedio desde el valor basal (promedio ± DS)	-3.1 ± 1.4 ^a	-3.2 ± 1.4 ^b	-3.8 ± 1.3
^a p menor a 0.001, Humira/metotrexato versus Metotrexato			
^b p menor a 0.001, Humira/metotrexato versus Humira			



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Respuesta radiográfica

En el Estudio III de AR donde los pacientes tratados con Humira tuvieron una duración promedio de artritis reumatoide de aproximadamente 11 años, se evaluó radiográficamente el deterioro estructural de la articulación, expresado como cambio en el puntaje Sharp total modificado y sus componentes, el puntaje de la erosión y el puntaje del estrechamiento del espacio en la articulación (JSN, por sus siglas en inglés). Se leyeron las radiografías de manos/muñecas y parte delantera del pie en la basal, a los 6 meses y a los 12 meses. Los resultados de 12 meses se muestran en la Tabla 7. Se observó una diferencia estadísticamente significativa del cambio en el puntaje Sharp total modificado (TSS, por sus siglas en inglés) y del puntaje de la erosión a los 6 meses y se mantuvieron a los 12 meses. Los pacientes tratados con Humira/MTX demostraron menos progresión radiográfica que los pacientes recibiendo MTX solo a las 52 semanas.

Tabla 7: Cambio Radiográfico En 12 Meses en el Estudio III de AR con MTX de Base

	Placebo n=200	Humira^a n=207	Diferencia entre Humira^a y placebo	valor p
Cambio en el Puntaje Sharp Total Modificado (promedio)	2.7	0.1	-2.6	menor o igual a 0.001 ^b
Cambio en las Erosiones (promedio)	1.6	0.0	-1.6	menor o igual a 0.001
Número de Erosiones nuevas (% de pacientes)	46.2	62.9	16.7	menor o igual a 0.001
Cambio en el Puntaje JSN (promedio)	1.0	0.1	-0.9	0.002

^a 40 mg administrados en semanas alternas

^b Basado en el análisis de clasificación ANCOVA

En el estudio de extensión de rótulo abierto del estudio III de AR, el 77% de los pacientes originales tratados con cualquier dosis de Humira



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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 en semanas alternas, 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 de etiqueta abierta del Estudio III de AR, la reducción en la tasa de progresión del daño estructural es mantenida por 8 y 10 años en un subconjunto de pacientes. A los 8 años, 81 de 207 pacientes que fueron originalmente tratados con Humira 40 mg en semanas alternas, fueron evaluados radiográficamente. Entre ellos, 48 pacientes mostraron no tener progresión del daño estructural, definido por un cambio desde el nivel basal en el mTSS de 0.5 o menos. A los 10 años, 79 de 207 pacientes originalmente tratados con Humira 40 mg en semanas alternas, fueron evaluados radiográficamente. Entre ellos, 40 pacientes mostraron no tener progresión del daño estructural, definido por un cambio desde el nivel basal en el mTSS de 0.5 o menos.

En el estudio V de AR se evaluó el deterioro estructural de la articulación como en el Estudio III de AR. Se observó una inhibición mayor de la progresión radiográfica, evaluada por los cambios en TSS, el valor de la erosión y JSN (por sus siglas en inglés) en el grupo con la terapia de combinación con Humira/metotrexato, en comparación con el grupo de monoterapia con metotrexato o con el grupo de monoterapia con Humira a la Semana 52 así como también a la Semana 104 (ver la Tabla 8).

Tabla 8: Cambios Radiográficos Promedio a la Semana 52 en el Estudio V de AR.

	MTX^a N=257 (intervalo de confianza de 95%)	Humira^b N=274 (intervalo de confianza de 95%)	Humira/MTX N=268 (intervalo de confianza de 95%)
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 JSN	2.0 (1.2 – 2.8)	1.3 (0.5 – 2.1)	0.5 (0.0 – 1.0)



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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

^b p menor a 0.01 Humira /MTX vs Humira a las 52 semanas y p menor a 0.001 Humira /MTX vs Humira a las 104 semanas

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

Calidad de Vida y Función Física

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación en Salud (HAQ, por sus siglas en inglés) en los cinco ensayos adecuados y bien controlados, que era un criterio de valoración primario preespecificado a la Semana 52 en el Estudio III de AR. Todos los horarios/dosis de Humira en los cuatro estudios mostraron mejoría mayor estadísticamente significativa en el índice de discapacidad del HAQ, desde la basal hasta el mes 6 comparado con el placebo. En el Estudio III de AR la mejoría promedio (CI) en el HAQ desde la basal hasta la semana 52 fue -0.60 (-0.65, -0.55) para los pacientes tratados con Humira/metotrexato y -0.25 (-0.33, -0.17) para los pacientes tratados con placebo/MTX (p menor a 0.001). El 63% de los pacientes tratados con Humira/metotrexato logró una mejoría de 0.5 o mayor en el HAQ a la semana 52 en la sección doble ciega 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 sujetos que alcanzaron una mejoría en la función física y continuaron con el tratamiento, mantuvieron una mejoría hasta la semana 520 (10 años) del tratamiento de etiqueta abierta.

También se utilizó la Encuesta de Salud de Formato Corto (SF 36) para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud general en los cuatro ensayos adecuados y bien controlados. Todos los horarios/dosis de Humira en los cuatro estudios mostraron mejoría mayor estadísticamente significativa en los puntajes de resumen del componente físico SF 36 desde la basal hasta el Mes 6, comparados con el placebo y esta mejoría se mantuvo hasta la Semana 52 en el Estudio III de ER. La mejoría promedio en el SF 36 también se mantuvo hasta el fin de la medición en la semana



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

156 (36 meses). Los puntajes de resumen del componente mental SF 36 en los Estudios II y IV también fueron estadísticamente mayores a los 6 Meses para Humira vs placebo. Los puntajes del dominio de dolor y vitalidad del SF 36 mostraron mejoría mayor estadísticamente significativa desde el valor basal hasta el Mes 6 en los cuatro estudios para la dosis de 40 mg de Humira, administrada en semanas alternas, en comparación con el placebo. Estos hallazgos se respaldaron con la evaluación funcional de los puntajes de la terapia de enfermedad crónica (FACIT, por sus siglas en inglés) que mostraron reducción estadísticamente significativa en la fatiga al Mes 6 en los tres estudios analizados, que se mantuvo a la Semana 52 del Estudio III de AR.

En el estudio V de AR la mejoría en el índice de discapacidad del HAQ y el componente físico del SF 36 fue mayor para el grupo con terapia de combinación con Humira/MTX versus ambos grupos de monoterapia con metotrexato y Humira (p menor a 0.001) a la Semana 52; esta mejoría se mantuvo hasta la Semana 104.

Dolor en el sitio de la inyección

Para los estudios VI y VII agrupados cruzados de RA fue observada una diferencia estadísticamente significativa inmediatamente después de la dosificación entre Humira 40 mg/0.8 mL y Humira®AC 40 mg/0.4 mL (significa un 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 EN ARTRITIS PSORIÁSICA

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Humira en dos estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo, en 413 pacientes con artritis psoriásica. El estudio I de AP (M02-518) admitió 313 pacientes adultos con artritis psoriásica moderada a severamente activa (mayor a 3 articulaciones hinchadas y mayor a 3 articulaciones sensibles) que tenían una respuesta inadecuada a la terapia con AINEs, en una de las siguientes formas: (1) compromiso de la interfalange distal (DIP, por sus siglas en inglés) (N=23); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis) (N=210); (3) artritis mutilante (N=1); (4) artritis psoriásica asimétrica (N=77); o (5) similar a espondilitis anquilosante (N=2). Los pacientes con terapia con MTX (158 de los 313 pacientes) en el en la admisión (dosis estable menor o igual a 30 mg/semana por mayor a 1 mes) pudieron continuar con metotrexato a la misma dosis. Las dosis de Humira de 40 mg o del placebo se administraron en semanas alternas durante un periodo doble ciego de 24 semanas del estudio. En el Estudio II de AP (M02-570) de 12 semanas de duración, se trataron 100 pacientes que



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

tenían una respuesta inadecuada a la terapia con FARMES. Al concluir ambos estudios, 383 pacientes se enrolaron en un estudio de extensión abierta, en el cual se administraron en semanas alternas 40 mg de Humira.

Respuesta ACR y PASI

El tratamiento de Humira comparado con el placebo resultó en mejoría de las medidas de la actividad de la enfermedad (ver las Tablas 9 y 10). Entre los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Humira, las respuestas clínicas eran evidentes en algunos pacientes al momento de la primera visita (dos semanas). Se observaron respuestas similares en los pacientes con cada uno de los subtipos de AP, aunque se admitieron pocos pacientes con artritis mutilante y los subtipos similares a la espondilitis anquilosante. Las respuestas fueron similares en los pacientes que estaban recibiendo o no la terapia concomitante con MTX en la basal.

Los pacientes con complicación psoriásica de al menos 3% del área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) se evaluaron por las respuestas del Índice de Severidad y Área Psoriásica (PASI, por sus siglas en inglés). A las 24 semanas, las proporciones de pacientes que lograron mejorías del 75% o 90% en el PASI fueron 59% y 42%, respectivamente, en el grupo de Humira (N=69), comparado con 1% y 0%, respectivamente, en el grupo de placebo (N=69) (p menor a 0.001). Las respuestas PASI fueron evidentes en algunos pacientes al momento de la primera visita (dos semanas). Las respuestas fueron similares en los pacientes que recibían o no la terapia concomitante con MTX en la basal.

Tabla 9: Respuesta ACR en Estudios de Artritis Psoriásica Controlados con Placebo (Porcentaje de Pacientes).

Respuesta	Estudio AP I		Estudio AP II	
	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	NA	NA
ACR 50				
Semana 12	4%	36% ^a	2%	25% ^a
Semana 24	6%	39% ^a	NA	NA
ACR 70				
Semana 12	1%	20% ^a	0%	14% ^b
Semana 24	1%	23% ^a	NA	NA

^a p menor a 0.001 para todas las comparaciones entre Humira y placebo

^b p menor a 0.05 para todas las comparaciones entre Humira y placebo

NA = no aplicable



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Tabla 10: Componentes de la Actividad de la Enfermedad en el Estudio I de AP de Artritis Psoriásica

Parámetro (mediana)	Placebo N=162		HUMIRA [*] N=151	
	Basal	24 semanas	Basal	24 semanas
Número de articulaciones sensibles ^a	23.0	17.0	20.0	5.0
Número de articulaciones inflamadas ^b	11.0	9.0	11.0	3.0
Evaluación global del médico ^c	53.0	49.0	55.0	16.0
Evaluación global del paciente ^c	49.5	49.0	48.0	20.0
Dolor ^c	49.0	49.0	54.0	20.0
Índice de discapacidad (HAQ) ^d	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP ^e	7.8	7.4	8.0	2.1

* p menor a 0.001 para todas las comparaciones entre Humira y placebo basadas en los cambios de las medianas

^a Escala 0 - 78

^b Escala 0 - 76

^c Escala análoga visual; 0 = el mejor y 100 = el peor

^d Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación en Salud; 0 = el mejor, 3 = el peor; medidas de la capacidad del paciente para realizar las actividades siguientes: vestirse/limpiarse, ponerse de pie, comer, caminar, alcanzar algo, atrapar, mantener la higiene y mantener la actividad diaria.

^e Rango normal: 0 a 2.87 mg/L

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

Los cambios radiográficos fueron evaluados en los estudios de artritis psoriásica. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies en la basal y en la Semana 24 durante el período doble ciego cuando los pacientes recibían Humira o placebo y en la Semana 48 cuando todos los pacientes estaban siendo tratados con Humira en la fase abierta. Se utilizó un puntaje Sharp Total modificado (mTSS, por sus siglas en inglés), que incluyó las articulaciones distales interfalange (es decir, no idéntico al TSS usado para artritis reumatoide).

El tratamiento con Humira redujo la tasa de progresión del daño articular periférico comparado con el tratamiento con placebo, al ser medida con cambios desde la basal en el puntaje mTSS (promedio \pm SD) 0.8 ± 2.5 en el grupo de placebo (en la semana 24), en comparación con 0.0 ± 1.9 en el grupo de Humira (en la semana 48); p menor a 0.001).



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

En los individuos tratados con Humira sin progresión radiográfica desde la basal hasta la Semana 48 (n=102), el 84% continuó sin mostrar progresión radiográfica a las 144 semanas de tratamiento.

Calidad de Vida y Función Física

Los pacientes tratados con Humira mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física evaluada con un HAQ y con el Formato Corto de la Encuesta de la Salud (SF 36) en comparación con el placebo a la semana 24. La función física mejorada continuó durante la fase de extensión abierta hasta la semana 136.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN ESPONDILOARTRITIS AXIAL

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Se evaluó la seguridad y eficacia de 40 mg del Humira administrados en semanas alternas en 393 pacientes adultos, en dos estudios aleatorios de 24 semanas, doble ciego, controlados con placebo, realizados en pacientes con espondilitis anquilosante activa (AS, por sus siglas en inglés). El estudio más grande (Estudio I de AS, M03-607) admitió 315 pacientes adultos con AS activa (definida al cumplir con dos de los siguientes 3 criterios como mínimo: (1) un puntaje en el índice de actividad de la enfermedad de AS Bath mayor o igual a 4 cm (BASDAI), (2) un puntaje análogo visual (VAS, por sus siglas en inglés) para dolor de espalda total mayor o igual a 40 mm, (3) rigidez matinal mayor o igual a 1 hora), que tenían una respuesta inadecuada a la terapia convencional. El periodo ciego es seguido por uno período abierto durante el cual los pacientes recibieron 40 mg de Humira en semanas alternas por vía subcutánea hasta por 236 semanas adicionales.

Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa de signos y síntomas de AS en los pacientes tratados con Humira, comparados con el placebo. Se observó primero a la Semana 2 una mejoría significativa en las mediciones de la actividad de la enfermedad, que se mantuvo a través de 24 semanas, como se muestra en la Figura 4 y Tablas 11 y12.

Los pacientes con anquilosis espinal total fueron incluidos en este estudio (n=11). Las respuestas de estos pacientes fueron similares a las observadas en los pacientes sin anquilosis total.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

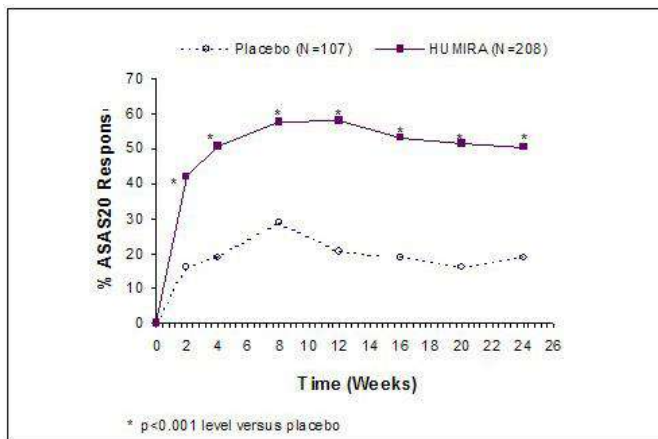


Figura 4: Respuesta ASAS 20 por visita.

Tabla 11: Respuestas de la eficacia en el estudio de AS controlado con placebo – Estudio I de AS – 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 a p menor a 0.001, menor a 0.01 para todas las comparaciones entre Humira y placebo, a las Semanas 2, 12 y 24		
^a Evaluación de la Espondilitis Anquilosante		
^b Índice de Actividad de la Espondilitis Anquilosante (Bath)		

Se logró un nivel bajo de la actividad de la enfermedad (definida como valor menor a 20 [en una escala de 0–100mm] en cada uno de los cuatro



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

parámetros de respuesta ASAS) a las 24 semanas en el 22% de los pacientes tratados con Humira versus 6% de los pacientes tratados con placebo (p menor a 0.001).

Tabla 12: Componentes de la Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante

	Placebo n= 107		Humira n = 208	
	Promedio en la basal	Promedio a la semana 24	Promedio en la basal	Promedio a la semana 24
ASAS 20 Criterios de respuesta*				
Valoración global de actividad de la enfermedad por el 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 del lado lumbar (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
Distancia Intermaleolar (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP ^{f*}	2.2	2.0	1.8	0.6

^a Porcentaje de individuos con al menos una mejoría del 20% y 10 unidades medida sobre una Escala Análoga Visual (VAS) con 0 = "nada" y 100 = "severa"

^b Promedio de las preguntas 5 y 6 del BASDAI (definidas en "d")

^c Índice Funcional de la Espondilitis Anquilosante de Bath

^d Índice de Actividad de la Espondilitis Anquilosante de Bath

^e Índice de Metrología de la Espondilitis Anquilosante de Bath

^f Proteína C Reactiva (mg/dL)

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

Se observaron tendencias similares en el estudio más pequeño aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (Estudio II de AS, M03-606) en 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante.

Se evaluaron los Resultados Reportados por pacientes en ambos estudios de espondilitis anquilosante utilizando el cuestionario estándar del estado de salud (SF-36) y el Cuestionario de Calidad de Vida para Espondilitis Anquilosante específico para la enfermedad (ASQoL). Los pacientes tratados con Humira tuvieron una mayor y significativa mejoría en el Puntaje del



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Componente Físico [SF-36] (cambio promedio 6.93) comparado con los pacientes tratado con placebo (cambio promedio 1.55; p menor a 0.001) a la Semana 12 la cual se mantuvo hasta la Semana 24 (cambio promedio 7.44 vs 1.85).

Los resultados del ASQoI confirmaron estos resultados demostrando una mejoría en la calidad de vida global. Los pacientes tratados con Humira tuvieron una mejoría estadísticamente significativa (cambio promedio - 3.15) comparada con los pacientes tratados con placebo (cambio promedio - 0.95; p menor a 0.001) a la Semana 12, que se mantuvo hasta la Semana 24 (cambio promedio - 3.58 vs. -1.06).

ESPONDILoarTRITIS AXIAL NO RADIOGRAFICA (ESPONDILoarTRITIS AXIAL SIN EVIDENCIA RADIOGRAFICA DE EA)

Se evaluó Humira 40 mg en semanas alternas en 185 pacientes, en un estudio aleatorio de 12 semanas doble ciego, controlado por placebo en pacientes con espondiloartritis axial activa sin cambios radiográficos (puntaje medio del índice de actividad de la enfermedad (BASDAI, por sus siglas en inglés) fue de 6.4 para pacientes tratados con Humira y 6.5 para los que estaban en placebo) quienes habían tenido una respuesta inadecuada o intolerantes a más de un AINE, o una contraindicación para los AINEs. Los pacientes incluidos fueron clasificados acorde al criterio de ASAS de Espondiloartritis axial, excluyendo a pacientes que cumplieran los criterios modificados de Nueva York para espondilitis anquilosante y aquellos pacientes con psoriasis o artritis psoriásica. El criterio de valoración primario de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta al criterio ASAS40 a la semana 12.

Treinta y tres (18%) pacientes fueron tratados de forma concomitante con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y 146 (79%) pacientes con AINEs en la línea de base. El período doble ciego fue seguido por un período de etiqueta abierta durante el cual los pacientes recibieron Humira 40 mg en semanas alternas, vía subcutánea por un máximo de 144 semanas adicionales. Los resultados de la Semana 12 mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondiloartritis axial activa sin cambios radiográficos en pacientes tratados con Humira en comparación con placebo, tanto en la población general como en los pacientes con Imagen por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) positiva o CRP elevada (Tablas 13 y 14). Las variables que demostraron una reducción en los signos y síntomas de la espondiloartritis axial no radiográfica se mantuvieron o continuaron hasta mejorar a la Semana 24 y la semana 68, y se mantuvieron hasta la semana 156. (Tablas 15 y 16).



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Tabla 13. Respuesta de eficacia en el Estudio[#] de Espondiloartritis axial no radiográfico controlado por placebo

Doble ciego Respuesta en la Semana 12	Placebo N=94	Humira N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/9	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 MRI de la articulación sacroilíaca ^{d,k}	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI espinal ^{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 Calificación de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e n= 91 placebo y n= 87 Humira

^f Encuesta de Salud de Formato Corto™, 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

^k 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 14: Respuesta de eficacia en el Estudio[#] de Espondiloartritis axial no radiográfico controlado por placebo (Población ya sea con MRI positivo o CRP elevado)

Respuesta doble	Placebo	Humira
-----------------	---------	--------



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

ciego a la Semana 12	N= 73	N=69
ASAS ^a 40	14%	41%***
ASAS 20	32%	59%***
ASAS 5/6	8%	35%***
ASAS de 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 MRI de la articulación sacroilíaca ^{d,k}	-0.9	-4.3**
SPARCC MRI espinal ^{d,l}	-0.5	-2.3**

^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 Calificación de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e n= 72 placebo y n= 66 Humira

^f Encuesta de Salud de Formato Corto™, 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=72

*** $p < 0.001$

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

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 15: Respuesta de eficacia en el Estudio[#] de extensión de etiqueta abierta de Espondiloartritis axial no radiográfico

Criterio de valoración	Semana 24 N=171	Semana 68 N=145	Semana 156 N=122
-------------------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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	74 (43.3%)	72 (49.7%)	58 (47.5%)
ASAS de Remisión Parcial	45 (26.5%) ^g	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 ^{c,d}	7.2 ^m	9.6 ⁿ	10.5 ^o
HAQ-S ^{d,e}	-0.39	-0.47	-0.48
hs-CRP ^{d,f}	-4.6 ^p	-4.1 ^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 Calificación de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e Encuesta de Salud de Formato Corto™, 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 16: Respuesta de eficacia en el Estudio[#] de extensión de etiqueta abierta de Espondiloartritis axial no radiográfico (Población ya sea con MRI positivo o CRP elevado)

Criterio de valoración	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	62 (46.6%)	63 (56.3%)	49 (50.5%)
ASAS de remisión	37 (27.8%)	45 (40.2%)	45 (46.9%) ^h

HUMIRA® AC

Información para Prescribir – Colombia/Ecuador

CCDS 03321215; Diciembre/ 2015



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

parcial			
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	-5.5 ^q	-4.2 ^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 Calificación de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Cambio medio a partir de la línea base.

^e Encuesta de Salud de Formato Corto™, 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, Semana 52

^o n= 96

^p n=97

^q n=83

^r n= 75

Análisis de casos observados

Inhibición de la Inflamación

La mejora significativa de signos de inflamación según se mide por el hs-CRP y MRI de las articulaciones sacroilíacas y de la columna se mantuvieron en los pacientes tratados con Humira hasta la semana 156 y la semana 104, respectivamente. Estaban disponibles la SPARCC MRI para las articulaciones sacroilíacas de 131 pacientes y la SPARCC MRI para la Columna de 130 pacientes con un cambio medio desde la línea base de -3.8 y -1.4 respectivamente, en la semana 104.

Calidad de Vida y Función Física

La calidad de vida relacionada con la salud y la función física se evaluaron al utilizar los cuestionarios de HAQ-S y SF-36. Humira demostró una mejoría con mayor significancia estadística en el puntaje total HAQ-S y el resumen del puntaje del componente físico SF-36 (PCS) de la línea de base a la semana 12 en comparación con el placebo. Los resultados del puntaje

HUMIRA® AC

Información para Prescribir – Colombia/Ecuador

CCDS 03321215; Diciembre/ 2015



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

SF-36 PCS y del puntaje total de HAQ-S fueron mantenidos hasta la semana 52 y Semana 68, respectivamente.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN EN ADULTOS

Se evaluó la seguridad y eficacia de dosis múltiples de Humira en pacientes adultos con la enfermedad de Crohn moderada a severamente activa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI, por sus siglas en inglés] mayor o igual a 220 y menor o igual a 450) en estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores y 79% de los pacientes continuaron recibiendo al menos una de estas medicaciones.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como un CDAI menor a 150) en dos estudios. En el Estudio I de EC (M02-403), 299 pacientes que no habían recibido tratamiento con bloqueadores del FNT se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento: el grupo de placebo recibió el placebo a las Semanas 0 y 2, el grupo de 160/80 recibió 160 mg de Humira a la Semana 0 y 80 mg a la Semana 2, el grupo 80/40 recibió 80 mg a la Semana 0 y 40 mg a la Semana 2 y el grupo 40/20 recibió 40 mg a la Semana 0 y 20 mg a la Semana 2. Los resultados clínicos fueron evaluados a la Semana 4.

En el segundo estudio de inducción, el Estudio II de EC (M04-691), 325 pacientes que habían perdido la respuesta a la terapia con infliximab o eran intolerantes a terapias previas con infliximab, se asignaron aleatoriamente para recibir 160 mg de Humira en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, o placebo en la Semanas 0 y 2. Los resultados clínicos fueron evaluados a la Semana 4.

Se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica en el estudio III de EC (M02-404). En este estudio, 854 pacientes con enfermedad activa recibieron 80 mg de Humira en forma abierta a la Semana 0 y 40 mg a la Semana 2. Posteriormente, a la Semana 4, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 40 mg de Humira en semanas alternas, 40 mg de Humira cada semana o placebo. La duración total del estudio fue de 56 semanas. Los pacientes con respuesta clínica (CR-70=disminución de CDAI mayor o igual a 70) a la Semana 4, fueron estratificados y analizados separadamente de aquellos que no mostraban la respuesta clínica a la Semana 4.

Inducción de la remisión clínica



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Un mayor porcentaje de pacientes tratados con 160/80 mg de Humira lograron inducción de remisión clínica versus el placebo a la Semana 4, sin considerar si los pacientes habían sido tratados con anterioridad con bloqueadores del FNT (Estudio I de EC), o habían perdido la respuesta al infliximab o eran tolerantes al infliximab (Estudio II de EC) (ver la tabla 17).

Tabla 17: Inducción de la Remisión Clínica en el Estudio I y Estudio II de la EC (Porcentaje de Pacientes)

	Estudio I de la EC		Estudio II de la 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%**

La remisión clínica se refiere al puntaje de un CDAI menor a 150; la respuesta clínica es una disminución en el CDAI de al menos 70 puntos.

* p menor a 0.001 para Humira vs placebo; comparación por parejas de las proporciones

** p menor a 0.01 para Humira vs placebo; comparación por parejas de las proporciones

Mantenimiento de la remisión clínica

En el Estudio III de EC, a la Semana 4, 58% (499/854) de los pacientes tuvo respuesta clínica y fueron evaluados en el análisis primario. En las Semanas 26 y 56, una mayor proporción de pacientes con respuesta clínica a la Semana 4 logró la remisión clínica en el grupo de mantenimiento que recibió 40 mg de Humira cada 2 semanas, en comparación con los pacientes del grupo de mantenimiento que recibieron placebo (ver Tabla 18). El grupo que recibió la terapia con Humira cada semana no mostró tasas de remisión significativamente más altas, en comparación con el grupo que recibió Humira cada 2 semanas.

Tabla 18: Mantenimiento de la Remisión Clínica en el Estudio III de la EC (Porcentaje de Pacientes)

	Placebo N= 170	Humira 40 mg administrados en semanas alternas N=172	Humira 40 mg administrados cada semana N=157



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Semana 26			
Remisión Clínica	17%	40% *	47% *
Respuesta Clínica	28%	54% *	56% *
Semana 56			
Remisión Clínica	12%	36% *	41% *
Respuesta Clínica	18%	43% *	49% *

La remisión clínica es un puntaje del CDAI menor a 150; la respuesta clínica se refiere a una disminución en el CDAI de al menos 70 puntos.

*p menor a 0.001 para Humira vs placebo comparación por parejas de las proporciones

De los pacientes que respondieron a la Semana 4 y que lograron remisión durante el estudio, los pacientes del grupo de mantenimiento de Humira tratados en semanas alternas mantuvieron una remisión por un período mayor que los pacientes del grupo de mantenimiento con placebo. Las hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la enfermedad tuvieron una reducción estadísticamente significativa con Humira en comparación con placebo en la semana 56.

117/276 pacientes del estudio I de EC y 272/777 pacientes de los estudios II y III de EC se les dio un seguimiento hasta por un período de fase abierta de 3 años de terapia con Humira. 88 (75.2%) y 189 (69.5%) de pacientes, respectivamente, siguieron estando 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) tenían fístulas drenando tanto en la evaluación clínica como en la basal. Para la evaluación de la curación de fístula, se agruparon los datos para ambas dosis de adalimumab utilizadas en el estudio. La proporción de individuos con curación de fístula en la Semana 26 fue mayor estadísticamente significativa en pacientes tratados con adalimumab [21/70 (30.0%)] en comparación con el placebo [6/47 (12.8%)]. Se mantuvo la curación completa de la fístula hasta la Semana 56 en 23/70 (32.9%) y 6/47 (12.8%) pacientes en los grupos de adalimumab y placebo, respectivamente.

Un estudio de endoscopia (M05-769), en el que participaron 135 pacientes, mostró un efecto de Humira en la curación de la mucosa. 27.4% de los pacientes tratados con Humira presentaron curación de la mucosa en la Semana 12 en comparación con 13.1% de los pacientes que recibieron placebo ($p=0.056$), y 24.2% de pacientes tratados con Humira presentaron curación de la mucosa en la Semana 52 en comparación con 0% de pacientes que recibieron placebo (p menor a 0.001).



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Calidad de Vida

En el Estudio I y II de EC se logró una mejoría estadísticamente significativa en el puntaje total del cuestionario (IBDQ) específico de la enfermedad a la semana 4 en pacientes asignados aleatoriamente a los 80/40 mg y 160/80 mg de Humira comparados con el placebo y se observó a las semanas 26 y 56 del estudio III de EC, así como entre los grupos de tratamiento con adalimumab, comparados con el grupo de placebo.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE COLITIS ULCERATIVA

Se evaluó la seguridad y eficacia de dosis múltiples de Humira en pacientes adultos con colitis ulcerativas moderada a severamente activa (puntaje de mayo de 6 a 12 con endoscopia subpuntaje de 2 a 3 puntos) en dos estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo. Se permitieron las dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores.

La inducción de la remisión clínica (definida como Mayo menor o igual a 2 sin subpuntaje mayor a 1) se evaluó en el Estudio UC-I. En el estudio UC-I, 390 pacientes que no habían recibido antagonistas del FNT fueron asignados aleatoriamente para recibir ya sea placebo en las Semanas 0 y 2, 160 mg de Humira en la Semana 0 seguido de 80 mg en la Semana 2, u 80 mg de Humira en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. Después de la Semana 2, los pacientes en ambos grupos de adalimumab recibieron 40 mg en semanas alternas. La remisión clínica se evaluó en la Semana 8.

En el estudio UC-II, 248 pacientes recibieron 160 mg de Humira en la Semana 0, 80 mg en la Semana 2 y 40 mg en semanas alternas en adelante, y 246 pacientes recibieron placebo. Los resultados clínicos se evaluaron para inducción de remisión en la Semana 8 y para mantenimiento de la remisión en la Semana 52.

Los sujetos inducidos con 160/80mg de Humira alcanzaron la remisión clínica comparado con placebo a la semana 8, en porcentajes mayores y estadísticamente significativos en el estudio UC-I (18% vs. 9% respectivamente, $p=0.031$) y en el estudio UC-II (17% vs. 9% respectivamente, $p=0.019$). En el estudio UC-II, entre los pacientes tratados con Humira que se encontraban en remisión a la semana 8, 21/41 (51%) se encontraban en remisión a la Semana 52.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

Los resultados obtenidos tanto para la población total del estudio UC-II y los pacientes que respondieron para la semana 8 de tratamiento según el Puntaje Mayo completo, se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19: Respuesta, Remisión y Curación de la Mucosa en el Estudio UC-II (Porcentaje de Pacientes)

	Placebo	Humira 40 mg En semanas alternas	Humira 160/80/40mg Respondedores 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 sin esteroides por mayor o igual a 90 días ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)	20% (N= 90)
Semana 8 y 52			
Respuesta Sostenida	12%	24%**	--
Remisión Sostenida	4%	8%*	--
Curación de la mucosa Sostenida	11%	19%*	--
La remisión clínica es el puntaje de Mayo menor o igual a 2 sin ningún subpuntaje mayor a 1, * p menor a 0.05 para Humira vs. placebo comparación por parejas de las proporciones ** p menor a 0.001 para Humira vs placebo comparación por parejas de las proporciones ^a De aquellos recibiendo corticosteroides en la basal			

Se observaron reducciones estadísticamente significativas en la tasa de hospitalización, tanto en la relacionada con todas las causas como en la relacionada con colitis ulcerativa, a partir de un análisis conjunto de los estudios UC-I y II.

Aproximadamente el 40% de los pacientes en el estudio UC-II habían fallado previamente al tratamiento anti-TNF con infliximab. La eficacia de



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

adalimumab en dichos pacientes se redujo en comparación con aquellos pacientes que no habían sido tratados con anti-TNF previamente. Entre aquellos pacientes que habían fallado previamente al tratamiento anti-TNF, se alcanzó la remisión a la semana 52 en el 3% de los pacientes con placebo y en el 10% de los pacientes tratados con adalimumab.

Los pacientes de los estudios UC I y II tenían la opción de enrolarse en la extensión de un estudio de etiqueta abierta y de 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 habían perdido la respuesta después de un año de tratamiento o más, podían beneficiarse con un incremento en la frecuencia de la dosis, de 40mg semanales.

Calidad de Vida

En el Estudio II de UC, se logró una mejora en el cuestionario de enfermedad de intestino inflamatorio específico de la enfermedad (IBDQ, por sus siglas en inglés) en la Semana 52 en pacientes asignados aleatoriamente a Humira 160/80 mg en comparación con el placebo en comparación con el grupo de placebo ($p=0.007$).

ESTUDIOS CLÍNICOS DE PSORIASIS EN PLACA

Se estudió la seguridad y la eficacia de Humira en los pacientes adultos con psoriasis en placa crónica (compromiso mayor o igual a 10% de la superficie de área corporal y Área de Psoriasis y del Índice de Severidad (API) mayor o igual a 12, mayor o igual a 10) que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia en estudios aleatorios, doble ciego. El 73% de los pacientes que participaron en los estudios I y II de Psoriasis habían recibido terapia sistémica previa o fototerapia. 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 a una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de haber recibido la dosis inicial. Luego de 16 semanas de terapia, los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta PASI de 75 (mejoría en el puntaje de PASI al menos del 75% con respecto a la basal) entraron al período B y recibieron con 40 mg de Humira en forma abierta en semanas alternas. Los pacientes



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

que mantuvieron una respuesta API mayor o igual a 75 a la semana 33 y que fueron originalmente asignados aleatoriamente a la terapia activa en el período A, fueron reasignados aleatoriamente al período C para recibir 40 mg de Humira administrados en semanas alternas o el placebo por 19 semanas adicionales. A través de todos los grupos de tratamiento, el puntaje de PASI promedio basal fue de 18.9 y el puntaje de la Evaluación Médica Global basal (PGA, por sus siglas en inglés) osciló desde “moderado” (53% de los individuos incluidos), a “severo” (41%), hasta “muy severo” (6%).

El estudio II de Psoriasis (M04-716) comparó la eficacia y la seguridad de Humira versus metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron el placebo, una dosis inicial de MTX de 7.5 mg y posteriormente se hicieron incrementos de la dosis hasta la semana 12, con una dosis máxima de 25 mg o una dosis inicial de 80 mg de Humira, seguida por 40 mg administrados en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) por 16 semanas. No hay datos disponibles que comparen a Humira y el MTX por más tiempo de 16 semanas de terapia. Los pacientes recibiendo MTX que alcanzaron una respuesta PASI mayor o igual a 50 a la semana 8 y/o a la semana 12, no recibieron incrementos adicionales de la dosis. A través de todos los grupos de tratamiento, el puntaje promedio basal de PASI fue 19.7 y el puntaje de PGA basal osciló desde “leve” (menor a 1%), “moderado” (48%), a “severo” (46%), hasta “muy severo” (6%).

Los pacientes que participan en la Fase 2 como en la Fase 3 de los estudios de psoriasis fueron elegibles para inscribirse en un ensayo de extensión abierta (M03-658), donde Humira fue administrado por un periodo adicional de por lo menos 108 semanas.

En los Estudios I y II de Psoriasis, un criterio de valoración primario era la proporción de pacientes que logró una respuesta de PASI 75 desde la basal hasta la semana 16 (Ver tablas 20 y 21)

Tabla 20: Estudio I de Ps (REVEAL). Resultados de Eficacia a las 16 Semanas.

	Placebo N=398 n(%)	Humira 40 mg administrados en semanas alternas N=814 n (%)
PASI mayor o igual a 75 [a]	26 (6.5)	578 (70.9) ^b



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA[®] AC

PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: Libre/Mínimo	17 (4.3)	506 (62.2) ^b

a. Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta API de 75 se calculó como tasa ajustada al centro

b. p menor a 0.001, Humira vs. Placebo

Tabla 21: Estudio II de Ps (CHAMPION). Resultados de Eficacia a las 16 Semanas.

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg administrados en semanas alternas N=108 n(%)
PASI mayor o igual a 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}
<p>^a p menor a 0.001 Humira vs. Placebo ^b menor a 0.001 Humira vs. metotrexato ^c menor a 0.01 Humira vs. Placebo ^d p menor a 0.05 Humira vs. Metotrexato</p>			

En el Estudio I de psoriasis, 28% de los pacientes que fueron respondedores PASI 75 y que fueron reasignados aleatoriamente al placebo en la semana 33, comparados con 5% que continuó con el tratamiento con Humira, p menor a 0.001, experimentaron "pérdida de la respuesta adecuada" (puntaje PASI después de la semana 33 y durante o antes de la semana 52 que resultó en una respuesta PASI menor a 50 en relación con la basal, con un incremento mínimo de 6 puntos en el puntaje de PASI con respecto a la semana 33). De los pacientes que perdieron una respuesta adecuada después de la reasignación aleatoria al placebo, quienes posteriormente fueron admitidos en el ensayo de extensión abierta, el 38% (25/66) y el 55% (36/66) recuperó la respuesta PASI 75, después de las 12 y 24 semanas de retratamiento, respectivamente.

Un total de 233 respondedores PASI 75 a la Semana 16 y Semana 33 recibieron terapia continua con Humira durante 52 semanas en el Estudio I de Psoriasis, y continuaron con Humira en el ensayo de extensión abierta. Las tasas de respuesta PASI 75 y PGA claro o mínimo en estos pacientes fueron 74.7% y 59.0%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (total de 160 semanas).

Un total de 94 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Humira en el Estudio II de Psoriasis, y continuaron con Humira en el



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

ensayo de extensión abierta. Las tasas de respuesta PASI 75 y PGA claro o mínimo en estos pacientes fueron 58.1% y 46.2%, respectivamente, después de 108 semanas adicionales de tratamiento abierto (total de 124 semanas).

Un total de 347 respondedores estables participaron en una evaluación de retiro y retratamiento en un estudio de extensión abierta. El promedio del tiempo a la recaída (disminución de PGA "moderado" o peor) fue de aproximadamente 5 meses. Ningún paciente experimentó efecto de rebote durante el periodo de retiro. Un total de 76.5% (218/285) de los pacientes que entraron en el período de retratamiento tuvo una respuesta de la PGA "claro" o "mínimo" después de 16 semanas de retratamiento, independiente de presentar recaída durante el retiro (69.1% [123/178] y 88.8% [95/107] para los pacientes que recayeron y que no recayeron durante el periodo de retiro, respectivamente).

Mejorías significativas a la semana 16 desde la basal comparadas con el placebo (Estudios I y II) y MTX (Estudio II) fueron demostradas en el DLQI (Índice de Calidad de Vida Dermatológica). En el estudio I, las mejorías en los puntajes del resumen de los componentes mental y físico del SF-36 también fueron significativas, en comparación con el placebo.

En un estudio de extensión abierta, para pacientes con dosis escalonadas desde 40 mg administradas en semanas alternas, hasta 40 mg administrados cada semana, debido a una respuesta PASI inferior a 50% , 26.4% (92/394) y 37.8% (132/349) de los pacientes lograron una respuesta PASI 75 en 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 en semanas alternas (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]).

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



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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 160mg a la Semana 0, 80mg a la Semana 2 y 40mg 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 realeatorizados en el periodo B a 1 de 3 grupos de tratamiento (Humira 40mg cada semana, Humira 40mg 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 40mg 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 160mg a la semana 0 y 80mg a la semana 2 y 40mg 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 40mg cada semana, Humira 40mg 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 40mg cada semana. Durante todos los 3 estudios, los pacientes utilizaron diariamente un lavado antiséptico tópico.

Respuesta clínica

Se evaluó la reducción de lesiones inflamatorias y prevención del empeoramiento de abscesos y fistulas supurantes usando la Respuesta Clínica de la Hidradenitis Supurativa (HiSCR; una reducción de al menos el 50% en el absceso total y en el recuento de nódulos inflamatorios sin aumento en el recuento de abscesos y sin aumento en el recuento de fistulas supurativas con respecto a la línea base)



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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 25). Los pacientes tratados con Humira tuvieron un riesgo significativamente menor de agravamiento de la enfermedad durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

Tabla 22: Resultados de eficacia a la semana 12, Estudios HS-I y HS-II

Endpoint	HS Study I		HS Study II	
	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 48.

Se demostraron grandes mejorías a la semana 12 a partir de la línea base, 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



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

según se mide en el resumen del Puntaje del Componente Físico SF-36 (Estudio HS-I).

Pediatría

ESTUDIOS CLÍNICOS DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR (pJIA)

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Humira en dos estudios (pJIA I y II) en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular o artritis idiopática juvenil poliarticular en proceso, quienes tuvieron una variedad de tipos de inicio de JIA (las más frecuentes de factor reumatoideo negativo o poliartritis positiva y oligoartritis extendida).

pJIA I

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Humira en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y de grupo paralelo, realizado en 171 niños (4 a 17 años de edad) con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA, por sus siglas en inglés). En la fase principal abierta (OL LI) los pacientes fueron agrupados en dos grupos, los tratados con MTX (metotrexato) y los no tratados con MTX. Los pacientes que estaban en el grupo no tratado con MTX nunca fueron tratados con MTX o se habían retirado de la terapia con MTX al menos 2 semanas antes de la administración del fármaco en estudio. Los pacientes permanecieron con dosis estables de AINEs y/o con prednisona (menor o igual a 0.2 mg/Kg/día o con una dosis máxima de 10 mg/día). En la fase OL LI, todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta una dosis máxima de 40 mg de Humira administrada en semanas alternas por 16 semanas. La distribución de los pacientes por edad y que recibieron la dosis mínima, promedio y máxima durante la fase OL LI aparece en la Tabla 23.

Tabla 23: Distribución de pacientes por edad y dosis de Humira recibida durante la fase OL LI.

Grupo de edad	Número de pacientes en la basal n (%)	Dosis mínima, promedio 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 demostraban una respuesta pediátrica ACR 30 a la semana 16, eran elegibles para ser asignados aleatoriamente a la fase



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

doble ciego (DB) y recibieron Humira 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg, o placebo en semanas alternas, por 32 semanas adicionales o hasta empeoramiento de la enfermedad. Se definieron los criterios de empeoramiento de la enfermedad como un deterioro de mayor o igual a 30% desde la basal en mayor o igual a 3 de 6 criterios principales de ACR pediátrica, mayor o igual a 2 articulaciones activas y una mejoría de mayor a 30% en no más de 1 de los 6 criterios. Después de 32 semanas o al agravamiento de la enfermedad, los pacientes eran elegibles para inscribirse en la fase de extensión abierta.

Tabla 24: Respuestas Ped ACR 30 en el Estudio JIA.

Estrato	MTX		Sin MTX	
Fase				
Semana 16 OL-LI				
Respuesta Ped ACR 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Doble ciego	Humira (n=38)	Placebo (n=37)	Humira (n=30)	Placebo (n=28)
Empeoramiento de la enfermedad al final de 32 semanas ^a (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37) ^b	43.3% (13/30)	71.4% (20/28) ^c
Tiempo medio al empeoramiento de la enfermedad	mayor a 32 semanas	20 semanas	mayor a 32 semanas	14 semanas

^a Las respuestas Ped ACR 30/50/70 en la semana 48 eran significativamente mayores que las de los pacientes tratados con placebo.

^b p = 0.015

^c p = 0.031

Entre los pacientes que respondieron a la semana 16 (n=144), las respuestas pediátricas ACR 30/50/90 se mantuvieron hasta por seis años en la fase OLE en los pacientes que recibieron Humira a lo largo 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 generales fueron usualmente mejores y menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando se trataron con la combinación de Humira y MTX, comparados con los pacientes tratados solo con Humira. 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 adecuado.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

pJIA II

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Humira en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y de grupo paralelo, realizado en 32 niños (de 2 a <4 años de edad o de 4 años de edad y con peso corporal menor a 15 Kg) con JIA poliarticular moderada a severamente activa. Los pacientes recibieron Humira 24mg/m² de área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés), hasta un máximo de 20 mg en semanas alternas como una sola dosis vía inyección SC, por al menos 24 semanas. Durante el estudio, la mayoría de sujetos utilizaron MTX concomitantemente, con menos reportes de uso de corticosteroides o AINES.

A la Semana 12 y Semana 24, la respuesta ACR pediátrico-30 fue 93.5% y 90.0%, respectivamente, utilizando la aproximación de datos observados. Las proporciones de sujetos con ACR pediátrico-50/70/90 a 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) a la Semana 24 (n=27 de 30 pacientes), la respuesta ACR pediátrico-30 se mantuvieron hasta por 60 semanas en la fase OLE en pacientes que recibieron Humira durante este periodo de tiempo. En general, 20 sujetos estuvieron bajo tratamiento durante 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 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



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

pediátrica y respuesta ACR 70 pediátrica y mantuvieron esos resultados durante el periodo de OL hasta la semana 52 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 \geq 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 \geq 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 25.

Tabla 25: Régimen de mantenimiento

Peso del paciente	Dosis baja	Dosis estándar
<40 Kg	10 mg en semanas alternas	20 mg en semanas alternas
\geq 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 \leq 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 26. Las tasas de discontinuación de corticosteroides e inmunomoduladores se presentan en la Tabla 28.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

**Tabla 26: 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.			

Para los sujetos que en el punto basal tenían puntaje PCDAI (mediana) \geq 40 (sujetos con EC severa), la Dosis estándar fue más efectiva que la Dosis baja a la Semana 52 para la remisión clínica y la respuesta clínica (Tabla 27).

Tabla 27: Mantenimiento de la remisión clínica y respuesta clínica según el puntaje PCDAI basal a la Semana 52 del estudio de EC en niños

	PCDAI basal <40 (EC moderada)			PCDAI basal \geq 40 (EC severa)		
	Dosis estándar (40/20 mg en semanas alternas) N=39	Dosis baja (20/10 mg en semanas alternas) N=41	Valor P	Dosis estándar (40/20 mg en semanas alternas) N=54	Dosis baja (20/10 mg en semanas alternas) N=54	Valor P*
Remisión clínica	35.9%	36.6%	0.949	31.5%	13.0%	0.021*
Respuesta clínica	46.2%	41.5%	0.673	38.9%	18.5%	0.019*
*Valor p para la comparación de la Dosis estándar versus Dosis baja en la prueba de Chi-cuadrado						



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

**Tabla 28: 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 descontinuado 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 EC pediátrica tuvieron la opción de continuar en un estudio abierto de extensión a largo plazo. Después de 5 años de terapia con Humira, 74% (37/50) de los pacientes continuaron en remisión clínica y 92% (46/50) de los pacientes continuaron con respuesta clínica por 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 a 10 con compromiso facial, genital o de manos/pies clínicamente



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA[®] AC

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 29: 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.

Inmunogenicidad

La formación de anticuerpos antiadalimumab está asociada con mayor depuración y menos eficacia de adalimumab. No hay una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos antiadalimumab y los eventos adversos.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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 los Estudios I, II, y III de artritis reumatoide fueron analizados en puntos de tiempo múltiples para detectar anticuerpos anti-adalimumab durante un período de 6 a 12 meses. En los estudios fundamentales, los anticuerpos anti-adalimumab fueron identificados en 5.5% (58/1053) de los pacientes tratados con adalimumab, en comparación con 0.5% (2/370) en placebo. En los pacientes que no recibieron metotrexato concomitantemente, la incidencia fue de 12.4%, comparada con 0.6% cuando se utilizó la terapia de adalimumab como terapia de complemento al metotrexato.

En pacientes con artritis psoriásica, los anticuerpos anti-adalimumab fueron identificados en 10% (38/376) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no estaban recibiendo metotrexato concomitantemente, la incidencia fue de 13.5% (24/178 pacientes), comparada con 7% (14/19) cuando se usó la terapia de adalimumab como terapia de complemento al metotrexato.

En los 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 estaban recibiendo metotrexato concomitantemente, la incidencia fue de 8.6% (16/185), comparada con 5.3% (1/19), cuando se usó la terapia de adalimumab como terapia de complemento al metotrexato.

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

En pacientes con EC moderada y severamente activa, la tasa de anticuerpos anti-adalimumab desarrollada en los pacientes tratados con adalimumab fue 5.0%.

En pacientes con psoriasis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 8.4% (77/920 pacientes) 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 retiro y regreso a tratamiento, la tasa de anticuerpos anti-adalimumab después de su regreso al tratamiento (2.3%) fue similar a la tasa observada antes del retiro (1.9%).



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR HUMIRA® AC

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

Pediátricos

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos antiadalimumab en 16% de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes con terapia sin metotrexato concomitante, la incidencia fue de 26%, comparada con 6% cuando adalimumab fue utilizado en adición a metotrexato.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían 2 a <4 años de edad, o que tenían 4 años y cuyo peso corporal menor a 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.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura de 2°C – 8°C en su envase y empaque original. No congelar.

PRESENTACIONES

- Estuche por dos jeringas prellenadas de 1 ml cada una con un apósito embebido en alcohol.

-Estuche por dos jeringas prellenadas de 1 ml con aplicador cada una, con un apósito embebido en alcohol.