



Ficha Técnica HUMIRA®

HUMIRA
adalimumab

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de Ovario de Hámster Chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Humira 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 incluido metotrexato haya sido insuficiente.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

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

Humira 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 psoriásica

Humira 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 insuficiente. Se ha demostrado que Humira reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad (ver sección 5.1) y que mejora la función física de los pacientes.

Espondilitis anquilosante

Humira está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que han presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn

Humira está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. Para iniciar el

tratamiento, se debe administrar Humira en combinación con corticoesteroides. Humira puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticoesteroides o cuando el tratamiento continuado con éstos sea inapropiado (ver sección 4.2).

Psoriasis

Humira está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporinas, metotrexato o PUVA.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Humira debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide, de la artritis psoriásica, de la espondilitis anquilosante, de la enfermedad de Crohn o de la psoriasis. A los pacientes tratados con Humira se les debe entregar la tarjeta de alerta especial.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Humira si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con Humira, se deben optimizar otras terapias concomitantes (por ejemplo corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adultos

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Humira.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Humira. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana.

Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

La dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis psoriásica o espondilitis anquilosante y espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación inicial recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Humira y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Humira. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con una terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Humira para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación de la terapia tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños.

Insuficiencia renal y/o hepática

Humira no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones

Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluida tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Humira. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cinco meses, la monitorización debe continuarse durante este periodo.

El tratamiento con Humira no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluidas infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Humira deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Humira debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Humira en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor.

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluidas muertes, con Humira.

Infecciones graves:

En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con Humira, y los informes registrados en los estudios de post-comercialización lo confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia.

Tuberculosis:

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Humira. Se debe señalar que en la mayoría de los casos notificados la tuberculosis fue extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Humira, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible exposición previa a pacientes con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Humira (ver sección 4.3).

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Humira debe ser cuidadosamente considerado.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), deberá iniciarse el tratamiento para la tuberculosis latente con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Humira y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En pacientes que tengan factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis y un resultado negativo en el test para la tuberculosis latente, se debe considerar la profilaxis anti-tuberculosa antes de iniciar el tratamiento con Humira.

Se debe considerar también el uso de terapia anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Humira en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento. Algunos pacientes que habían recibido tratamiento previo para la tuberculosis latente o activa han desarrollado tuberculosis activa mientras estaban en tratamiento con Humira.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Humira.

Otras infecciones oportunistas:

Se han registrado informes de infecciones oportunistas graves e intensas asociadas al tratamiento con Humira, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergillosis.

Si un paciente en tratamiento con Humira muestra signos o síntomas prolongados o atípicos de infecciones o deterioro general, se debe tener en cuenta la prevalencia de patologías oportunistas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo Humira, en algunos casos con desenlace fatal. En pacientes con riesgo de infección por VHB se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con VHB antes de iniciar una terapia con un antagonista del TNF, incluyendo Humira. Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización de la terapia en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Humira. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Humira e iniciar una terapia anti-viral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluido Humira han sido asociados en raras ocasiones con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

Reacciones alérgicas

No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Humira durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Humira fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Humira. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Humira e iniciar el tratamiento apropiado.

La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con Humira, no se observó evidencia de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T y B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades malignas o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Humira. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira (ver sección 4.8).

En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido extensamente terapia inmunosupresora o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Humira.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban un historial de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades malignas por fumar en exceso.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito informes de pancitopenia incluida anemia aplásica con agentes bloqueantes del TNF. Con poca frecuencia se han descrito con Humira reacciones adversas del sistema hematológico incluidas citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Humira. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Humira.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo, se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con Humira. Los pacientes en tratamiento con Humira pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado informes de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes tratados con Humira. Humira debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Humira está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Humira debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Humira puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Humira sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Humira y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Humira (ver sección 4.8).

Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en la terapia combinada de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra

Cirugía

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

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que Humira no empeora ni causa las estenosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Humira ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con Humira tanto en monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Humira junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior (<1 %) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Humira sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab (ver sección 5.1).

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a Humira durante el embarazo.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal y efectos sobre la fertilidad de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión.

Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Humira se ha estudiado en 6422 pacientes en ensayos controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis. Los datos de la Tabla 1 se basan en ensayos controlados pivotaes que abarcan 4287 pacientes tratados con Humira y 2422 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 4,6% para los pacientes tratados con Humira y 4,6 % para el grupo control.

Las reacciones adversas con al menos una posible relación causal con adalimumab notificadas en los ensayos pivotaes, tanto con alteraciones clínicas como de parámetros de laboratorio, se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencias (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) en la Tabla 1. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1
Reacciones adversas en ensayos clínicos

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluidas neumonía, bronquitis), infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior
	Poco frecuentes	Sepsis, infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis histoplasmosis), abscesos, infecciones de las articulaciones, infecciones de piel (incluidos celulitis e impétigo), infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel, uñas y pies).
	Raras	Fascitis necrotizante, meningitis viral, diverticulitis, infecciones de heridas.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Papilomas de piel
	Raras	Linfoma, tumores sólidos de órganos (incluyendo mama, ovárico y testicular), melanoma maligno, carcinoma de células escamosas de la piel.
Trastornos del la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia (incluyendo agranulocitosis), leucopenia, trombocitopenia, anemia, , linfadenopatía, leucocitosis, linfopenia.
	Raras	Pancitopenia, trombocitopenia idiopática púrpura.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Lupus eritematoso sistémico, angioedema, hipersensibilidad al fármaco.
	Raras	Enfermedad del suero, alergia estacional

Trastornos endocrinos	Raras	Trastornos tiroideos (incluyendo bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipopotasemia, incremento de lípidos, trastornos alimentarios (incluyendo anorexia), hiperuricemia.
	Raras	Hipercalcemia, hipocalcemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos afectivos, ansiedad (incluidas crisis nerviosas y agitación).
Sistema Nervioso	Frecuentes	Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza, trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias)
	Poco frecuentes	Síncope, migraña, temblor, trastornos del sueño.
	Raras	Esclerosis múltiple, parálisis facial.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa, alteraciones de la sensibilidad ocular, infección, irritación o inflamación del ojo..
	Raras	Panoftalmitis, iritis, glaucoma.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Molestias en el oído (incluyendo dolor e hinchazón)
	Raras	Pérdida de capacidad auditiva, tinnitus.
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Arritmias, taquicardia.
	Raras	Paro cardiaco, insuficiencia de las arterias coronarias, angina de pecho, efusión pericárdica, insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones..
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Raras	Oclusión vascular, estenosis aórtica, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, dolor nasofaríngeo.
	Poco frecuentes	Asma, disnea, disfonía, congestión nasal.
	Raras	Edema pulmonar, edema faríngeo, efusión pleural, pleuresia.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas.
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal, vómitos, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento.
	Raras	Pancreatitis, estenosis intestinal, colitis, enteritis, esofagitis, gastritis.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas.
	Raras	Necrosis hepática, hepatitis, esteatosis hepática, coleditiasis, incremento de la bilirrubina sanguínea.
Trastornos de la piel y del tejido	Frecuentes	Rash, prurito.

subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, psoriasis, equimosis y aumento de moratones, púrpura, dermatitis y eccema, alopecia.
	Raras	Eritema multiforme, paniculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Raras	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Hematuria, insuficiencia renal, síntomas en la vejiga y la uretra.
	Raras	Proteinuria, dolor renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Trastornos del ciclo menstrual y el sangrado uterino.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluido dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito)
	Frecuentes	Pirexia, fatiga (incluido astenia y malestar).
	Poco frecuente	Dolor de pecho, edema, enfermedad de tipo gripal.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) sanguínea, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, presencia de autoanticuerpos.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Lesiones accidentales, retraso en la cicatrización.

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes, el 14 % de los pacientes tratados con Humira desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 8 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes, la incidencia de infecciones fue de 1,56 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira y 1,32 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con Humira tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos con Humira, se han notificado infecciones graves (incluidas las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis). La mayoría

de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses de la terapia y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con Humira que duraron un mínimo 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis de moderada a gravemente activas, se observaron enfermedades malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 5,9 (3,5 – 9,9) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los 3.853 pacientes tratados con Humira, frente a una incidencia de 4,3 (1,8 – 10,4) por 1.000 pacientes/año en los 2.183 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Humira fue de 5,5 meses para los pacientes tratados con Humira y de 3,9 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (5,7 – 13,5) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con Humira y 2,6 (0,8 – 8,0) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,5 (1,1 – 5,6) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Humira y de un 0 por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,8 (0,2 – 3,3) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Humira y de 0,9 (0,1 – 6,1) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos controlados y los ensayos de extensión abiertos en curso, con una duración media aproximada de 2 años que incluyen 6.539 pacientes y más de 16.000 pacientes/año de terapia, la incidencia observada de enfermedades malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 10,1 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,0 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,1 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades malignas diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma) es aproximadamente de 1,7 por 1000 pacientes/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,4 por 1000 pacientes/año, respectivamente (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con Humira y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Humira en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Aumento de las enzimas hepáticas

Ensayos clínicos en artritis reumatoide: en los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (ensayos I-IV), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (ensayo V), el aumento de ALT fue más común en el grupo tratado con combinación (Humira/metotrexato) en comparación con los brazos tratados con monoterapia de metotrexato o de Humira.

Ensayos clínicos en artritis psoriásica: el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (ensayos VI-VII) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide.

En todos los ensayos para artritis reumatoide y artritis psoriásica (I-VII) los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento.

Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn: en los ensayos clínicos, el aumento de ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o placebo.

Ensayos en psoriasis: en los ensayos clínicos en psoriasis, el aumento de la ALT fue similar en pacientes tratados con adalimumab o placebo.

Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia post-comercialización o en los ensayos clínicos de fase IV.

Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia o ensayos clínicos de fase IV.

Tabla 2
Reacciones adversas en los estudios de farmacovigilancia y en ensayos clínicos de fase IV

Sistema	Reacciones adversas
Trastornos hepato biliarios	Reactivación de hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes (ej. neuritis óptica)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia

4.9 Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA17

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.

Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluidos cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI_{50} de $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Humira, se observó una rápida disminución de los niveles de los componentes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva, PCR) y velocidad de sedimentación globular (USG)) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con el basal en pacientes con artritis reumatoide.

Los niveles plasmáticos de metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la administración de Humira. Los pacientes tratados con Humira generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

Se ha observado un rápido descenso en los niveles de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad de Crohn.

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Humira se evaluó en más de 3.000 pacientes en el conjunto de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. Algunos de estos pacientes fueron sometidos a tratamiento durante un máximo de 60 meses. La eficacia y seguridad de Humira en el tratamiento de la artritis reumatoide fue evaluada mediante cinco ensayos aleatorios, doble ciego y controlados.

En el ensayo I se evaluaron 271 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, que no habían respondido a la terapia con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y mostraban una respuesta no suficientemente eficaz al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg (10 mg si no toleraban el metotrexato) semanales y cuyas dosis de metotrexato se mantuvieron fijas de 10 a 25 mg semanales. Se administraron dosis de 20, 40 y 80 mg de Humira o de placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo II se evaluaron 544 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a grave con edades ≥ 18 años, que no habían respondido a la terapia con al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. Se administraron dosis de 20 o de 40 mg de Humira mediante inyección subcutánea en semanas alternas, con inyecciones de placebo en las semanas intermedias, o cada semana durante un periodo de 26 semanas; el placebo se administró cada semana durante el mismo periodo. No se permitió la terapia con ningún otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

En el ensayo III se evaluaron 619 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años, que mostraban una respuesta insuficiente al metotrexato a dosis entre 12,5 y 25 mg (10 mg si no toleraban el metotrexato) semanales y cuyas dosis de metotrexato se mantuvieron fijas en el rango 12,5 a 25 mg semanales. Había tres grupos en este ensayo. Al primero se le administraron inyecciones de placebo durante 52 semanas. Al segundo se le administraron 20 mg de Humira semanales durante 52 semanas. Al tercero se le administraron 40 mg de Humira en semanas alternas con inyecciones de placebo en las semanas intermedias. Posteriormente, los pacientes fueron incluidos en una fase de extensión abierta en la cual se administraron 40 mg de Humira en semanas alternas durante un máximo de 60 meses.

En el ensayo IV se evaluó fundamentalmente la seguridad en 636 pacientes con artritis reumatoide moderada a grave con edades ≥ 18 años. A los pacientes podían bien no haber sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o seguir con su tratamiento reumatológico anterior siempre y cuando hubiese sido un tratamiento continuado durante al menos 28 días. Estos tratamientos incluyen metotrexato, leflunomida, hidroxiclороquina, sulfasalazina y/o sales de oro. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 40 mg de Humira o placebo en semanas alternas durante un periodo de 24 semanas.

En el ensayo V se evaluaron 799 pacientes adultos sin tratamiento previo con metotrexato con artritis reumatoide temprana moderada a grave (duración media de la enfermedad menor de 9 meses). Este ensayo evaluó la eficacia de Humira 40 mg administrado en semanas alternas en terapia combinada

con metotrexato, Humira 40 mg administrado en semanas alternas en monoterapia y la monoterapia con metotrexato en la reducción de los signos, síntomas y velocidad de progresión del daño articular en la artritis reumatoide durante 104 semanas.

La variable principal de los ensayos I, II y III, y la secundaria del ensayo IV era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la semana 24 o en la 26. La variable del ensayo V era el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 50 en la semana 52. Los ensayos III y V tenían otro objetivo primario adicional a las 52 semanas, el retraso en la progresión de la enfermedad (detectado por medio de rayos-X). El ensayo III tenía también el objetivo principal de cambios en la calidad de vida.

Respuesta ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Humira que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 fue constante durante los ensayos I, II y III. Los resultados de los pacientes que recibieron dosis de 40 mg en semanas alternas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo I ^{a**}		Ensayo II ^{a**}		Ensayo III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Humira ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Humira ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Humira ^b / MTX ^c 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 Ensayo I a las 24 semanas, Ensayo II a las 26 semanas, y Ensayo III a las 24 y 52 semanas

^b 40 mg Humira administrados en semanas alternas

^c MTX = metotrexato

**p<0,01, Humira versus placebo

En los ensayos I-IV, todos los componentes individuales de los criterios de respuesta ACR (número de articulaciones doloridas e inflamadas, valoración por parte del médico y del paciente de la actividad de la enfermedad y dolor, resultados del índice de discapacidad (HAQ) y valores PCR (mg/dl)) mejoraron a las 24 o 26 semanas en comparación con placebo. En el estudio III, estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. Además, las tasas de respuesta ACR se mantuvieron en la mayoría de los pacientes a los que se hizo un seguimiento en la fase de extensión abierta hasta la semana 104. De los 207 pacientes tratados, 114 continuaron el tratamiento con Humira 40 mg en semanas alternas durante 60 meses. De estos últimos, 86, 72 y 41 alcanzaron la respuesta ACR 20/50/70 respectivamente en el mes 60.

En el ensayo IV, la respuesta ACR 20 en pacientes tratados con Humira y cuidados estándar fue mejor de forma estadísticamente significativa que en pacientes tratados con placebo y cuidados estándar (p<0,001).

En los ensayos I-IV, los pacientes tratados con Humira alcanzaron respuestas ACR 20 y 50 estadísticamente significativas en comparación con placebo tan solo una a dos semanas después de iniciar el tratamiento.

En el ensayo V con pacientes con artritis reumatoide temprana sin tratamiento previo con metotrexato, la terapia combinada con Humira y metotrexato resultó en una respuesta ACR significativamente

mayor y más rápida que en la monoterapia con metotrexato y en la monoterapia con Humira en la semana 52 y dichas respuestas se mantuvieron en la semana 104 (ver Tabla 4)

**Tabla 4: Respuestas ACR en el Ensayo V
(Porcentaje de pacientes)**

Respuesta	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	Valor p ^a	Valor p ^b	Valor p ^c
ACR 20						
Semana 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	<0,001	0,043
Semana 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Semana 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	<0,001	<0,001	0,317
Semana 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Semana 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	<0,001	<0,001	0,656
Semana 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	<0,001	<0,001	0,864

a. valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con Humira/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
b. valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Humira y la terapia combinada con Humira/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
c. valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Humira y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En la semana 52, el 42,9 % de los pacientes en tratamiento con la terapia combinada Humira/metotrexato alcanzó la remisión clínica (DAS28 < 2,6), comparado con el 20,6 % de los pacientes en monoterapia con metotrexato y el 23,4 % de los pacientes en monoterapia con Humira. La combinación Humira/metotrexato era clínica y estadísticamente superior a la monoterapia con metotrexato (p<0,001) y a la monoterapia con Humira (p<0,001) a la hora de reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide reciente moderada a grave. La respuesta a las dos monoterapias fue similar (p=0,447).

Respuesta radiográfica

En el ensayo III, en el que los pacientes tratados con Humira habían tenido artritis reumatoide durante una media de 11 años, se valoró radiográficamente el daño estructural en las articulaciones y se expresó como el cambio en el índice total de Sharp modificado y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes tratados con Humira/metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes tratados sólo con metotrexato a los 6 y 12 meses (ver tabla 5). Los datos de la fase de extensión abierta indican que la reducción en la frecuencia de la progresión del daño estructural se mantuvo durante 60 meses en un subgrupo de pacientes. A los 5 años se evaluaron radiográficamente 113 de los 207 pacientes tratados con Humira 40 mg en semanas alternas. De los pacientes analizados, 66 no mostraron progresión del daño estructural, definido como un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos.

Tabla 5: Cambios radiográficos medios durante 12 meses en el Ensayo III

	Placebo/MTX ^a	HUMIRA/MTX 40 mg en semanas alternas	Placebo/MTX- HUMIRA/MTX (Intervalo de confianza ^b 95 %)	Valor P
Índice total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001 ^c
Índice de erosión	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
Índice JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotrexato

^bIntervalo de confianza del 95 % para las diferencias en el cambio de los índices entre metotrexato y Humira.

^cBasado en análisis de rango

^dEstrechamiento del espacio articular

En el ensayo V, el daño estructural en las articulaciones se valoró radiográficamente y se expresó como cambio en el índice total de Sharp modificado (ver Tabla 6)

Tabla 6: Principales cambios radiográficos en la semana 52 en el Estudio V

	MTX n = 257 (Intervalo de confianza 95 %)	Humira n = 274 (Intervalo de confianza 95 %)	Humira/MTX n = 268 (Intervalo de confianza 95 %)	Valor p ^a	Valor p ^b	Valor p ^c
Índice total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Índice de erosión	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Índice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

- valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con metotrexato y la terapia combinada con Humira/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
- valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Humira y la terapia combinada con Humira/metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.
- valor p se refiere a la comparación del par de valores correspondientes a la monoterapia con Humira y la monoterapia con metotrexato usando el test de Mann-Whitney U.

En las siguientes 52 semanas y en las 104 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes sin progresión (cambio de la línea base del índice total de Sharp \leq 0,5) fue significativamente mayor con la terapia combinada Humira/metotrexato (63,8 % y 61,2 % respectivamente) en comparación con la monoterapia con metotrexato (37,4 % y 33,5 % respectivamente, $p < 0,001$) y con la monoterapia con Humira (50,7 %, $p < 0,002$ y 44,5 %, $p < 0,001$ respectivamente).

Calidad de vida y rendimiento físico

La calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento físico se evaluó usando el índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación del Estado de Salud HAQ (Health Assessment Questionnaire) en los cuatro ensayos originales controlados, siendo éste uno de los objetivos fundamentales a la semana 52 en el ensayo III. En los cuatro ensayos, todas las dosis/pautas de Humira mostraron de forma estadísticamente significativa superioridad en mejoría en el índice de discapacidad del HAQ desde el nivel basal hasta el mes 6 comparado con placebo y en el ensayo III se observó lo mismo a la semana 52. Los resultados del Cuestionario de Salud Abreviado SF 36 (Short Form Health Survey) para todas las dosis/pautas de Humira en los cuatro ensayos respaldan estos hallazgos, con unos resultados del resumen del componente físico PCS (Physical Component Summary) estadísticamente significativos, así como unos resultados estadísticamente significativos en la escala de dolor y de la vitalidad para la dosis de 40 mg en semanas alternas. Se ha observado una disminución estadísticamente significativa de la fatiga, medida mediante la escala de valoración funcional del tratamiento de enfermedades crónicas FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) en los tres ensayos en los que se evaluó (ensayos I, III, IV).

En el ensayo III, la mejora en la función física se mantuvo durante las 260 semanas (60 meses) de tratamiento abierto. La mejora en la calidad de vida se midió hasta la semana 156 (36 meses), manteniéndose a lo largo de este periodo de tiempo.

En el ensayo V, la mejoría en el índice de discapacidad del Cuestionario HAQ y del componente físico del SF 36 mostró una mejora superior ($p < 0,001$) para la combinación Humira/metotrexato frente la monoterapia con metotrexato y la monoterapia con Humira en la semana 52, que se mantuvo en la semana 104.

Artritis psoriásica

Humira, 40 mg administrado en semanas alternas, se ha estudiado en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a grave en dos ensayos controlados con placebo (VI y VII). El ensayo VI, de 24 semanas de duración, incluyó 313 pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia con antiinflamatorios no esteroideos y de éstos el 50 % estaban tomando metotrexato. El ensayo VII de 12 semanas de duración, incluyó a 100 pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Una vez finalizados ambos estudios, 383 pacientes se incluyeron en un ensayo de extensión abierto, en el que se administraron 40 mg de Humira en semanas alternas.

No existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de Humira en pacientes con artropatías psoriásicas similares a la espondilitis anquilosante debido al bajo número de pacientes estudiados.

Tabla 7: Respuesta ACR en estudios de artritis psoriásica controlados con placebo (Porcentaje de pacientes)

Respuesta	Ensayo VI		Ensayo VII	
	Placebo N = 162	Humira N = 151	Placebo N = 49	Humira N = 51
ACR 20				
Semana 12	14 %	58 % ^{***}	16 %	39 % [*]
Semana 24	15 %	57 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 50				
Semana 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Semana 24	6 %	39 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 70				
Semana 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Semana 24	1 %	23 % ^{***}	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ en todas las comparaciones entre Humira y placebo

* $p < 0,05$ en todas las comparaciones entre Humira y placebo

N/A no aplicable

Las respuestas ACR en el ensayo VI eran similares con o sin terapia concomitante con metotrexato

Las respuestas ACR se mantuvieron en el ensayo de extensión abierto hasta la semana 136.

En los ensayos de artritis psoriásica se evaluaron los cambios radiográficos. Se obtuvieron radiografías de manos, muñecas y pies al inicio del ensayo y en la semana 24, durante el periodo doble ciego en el que los pacientes estaban en tratamiento con Humira o con placebo, y en la semana 48, en la fase abierta en la que todos los pacientes estaban en tratamiento con Humira. Se utilizó un Índice Total de Sharp modificado, que incluía las articulaciones interfalángicas distales (no idéntico al Índice Total de Sharp usado para artritis reumatoide).

El tratamiento con Humira redujo la progresión del daño articular comparado con el tratamiento con placebo, esta reducción fue medida como el cambio en la puntuación del Índice Total de Sharp modificado respecto a la situación basal (media + SD) $0,8 \pm 2,5$ en el grupo de placebo (en la semana 24) comparado con $0,0 \pm 1,9$ en el grupo de Humira (en la semana 48); $p < 0,001$.

De los pacientes en tratamiento con Humira que en la semana 48 de tratamiento no mostraron progresión radiográfica respecto a la situación basal (n = 102), el 84% tampoco mostró progresión radiográfica tras 144 semanas de tratamiento.

En la semana 24 del ensayo, los pacientes tratados con Humira mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el rendimiento físico comparados con el grupo placebo. Esta mejoría en el rendimiento físico se evaluó con los cuestionarios HAQ y de salud abreviado SF 36 (Short Form Health Survey). La mejora en el rendimiento físico continuó durante la fase abierta de extensión del ensayo hasta la semana 136.

Espondilitis anquilosante

Se evaluó el tratamiento con Humira 40 mg cada 2 semanas mediante dos ensayos aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración en 393 pacientes con espondilitis anquilosante activa (la media de partida de la actividad basal de la enfermedad según el índice funcional de Bath [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] fue de 6,3 en todos los grupos) que habían presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional. 79 pacientes (20.1 %) fueron tratados concomitantemente con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, y 37 pacientes (9.4 %) con glucocorticoides. Tras el periodo doble-ciego se continuó con un periodo abierto durante el cual los pacientes recibieron Humira 40 mg cada dos semanas por vía subcutánea, durante 28 semanas adicionales. Los pacientes (n = 215; 54.7 %) que no consiguieron una puntuación de 20 en el índice ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis, o Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante) a las semanas 12, 16 o 20 recibieron prematuramente terapia de rescate con Adalimumab 40 mg subcutáneo administrado en semanas alternas y, posteriormente fueron considerados como no-respondedores en los análisis estadísticos doble ciego.

En el ensayo más amplio (VIII), con 315 pacientes, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante en pacientes tratados con Humira comparado con placebo. La primera respuesta significativa fue observada en la segunda semana y se mantuvo durante 24 semanas (tabla 8).

Tabla 8: Respuesta de eficacia en el ensayo VIII de Espondilitis Anquilosante controlado con placebo. 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 % ^{***}
ACR 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 significativa a p<0.001, <0.01 para todas las comparaciones entre Humira y placebo en las semanas 2, 12 y 24.

^a Evaluaciones en Espondilitis Anquilosante

^b Índice de Bath para la actividad de la enfermedad Espondilitis

Anquilosante.

Los pacientes tratados con Humira tienen una mejoría significativamente mayor en la semana 12, la cual se mantiene hasta la semana 24 tanto en el SF36 como en el Cuestionario de Calidad de Vida de Espondilitis anquilosante (ASQoL).

Se observaron tendencias similares (no todas estadísticamente significativas) en un ensayo más pequeño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (IX) de 82 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Enfermedad de Crohn

Se valoró la seguridad y la eficacia de Humira en más de 1400 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 y ≤ 450) en ensayos randomizados doble-cego controlados con placebo. 478 de los pacientes incluidos (32 %) se habían clasificado como graves (CDAI > 300 y tratamiento concomitante con corticoesteroides y/o inmunosupresores), lo que se corresponde con la población definida en la indicación (ver sección 4.1). Se permitieron tratamientos con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 79 % de los pacientes continuaron recibiendo como mínimo uno de estos medicamentos.

Se evaluó la inducción de la remisión clínica (definida como CDAI < 150) en dos ensayos, CLASSIC I y GAIN. En el ensayo CLASSIC I, 299 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF, fueron aleatorizados a uno de los siguientes 4 grupos de tratamiento: placebo en las semanas 0 y 4, 160 mg de Humira en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, o bien 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2. En el ensayo GAIN, 325 pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a infliximab fueron aleatorizados para recibir 160 mg de Humira en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 o bien placebo en las semanas 0 y 2. Los pacientes no-respondedores primarios fueron excluidos de los ensayos y por tanto no fueron evaluados.

En el ensayo CHARM se evaluó el mantenimiento de la remisión clínica. En el ensayo CHARM, 854 pacientes recibieron en el periodo abierto 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2. En la semana 4 los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg en semanas alternas, 40 mg semanales o placebo, con una duración total del ensayo de 56 semanas. Los pacientes que respondieron clínicamente (disminución en CDAI ≥ 70) en la semana 4 fueron estratificados y analizados por separado de aquellos que no habían respondido en la semana 4. La reducción de la dosis de corticoesteroides se permitió después de la semana 8.

Las tasas de inducción de la remisión y respuesta de los ensayos CLASSIC I y GAIN se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9: Inducción de Remisión clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	CLASSIC I: Pacientes sin tratamiento previo con Infliximab			GAIN: Pacientes con tratamiento previo con Infliximab.	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
Semana 4					
Remisión clínica	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Respuesta clínica (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Todos los p-valores se refieren a la comparación del par de valores proporcionales para Humira *versus* placebo

* p < 0.001

** p < 0.01

Se observaron incidencias similares de remisión para los regímenes de inducción 160/80 mg y 80/40 mg en la semana 8, siendo los efectos adversos más frecuentes en el grupo 160/80 mg.

En el ensayo CHARM, en la semana 4, el 58 % (499/854) de los pacientes presentaban respuesta clínica, y fueron evaluados en el análisis primario. En aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 4, el 48 % habían recibido previamente tratamiento con otro anti-TNF. Las tasas de mantenimiento de la remisión y la respuesta se presentan en la tabla 10. Los resultados de remisión clínica permanecieron relativamente constantes, independientemente de si había un tratamiento previo con antagonistas del TNF o no.

**Tabla 10: Mantenimiento de la Remisión Clínica y la Respuesta
(Porcentaje de pacientes)**

	Placebo	40 mg Humira en semanas alternas	40 mg Humira semanales
Semana 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remisión clínica	17 %	40 %*	47 %*
Respuesta clínica (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semana 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remisión Clínica	12 %	36 %*	41 %*
Respuesta Clínica (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacientes con remisión libre de esteroides durante ≥ 90 días ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0.001 comparación del par de valores proporcionales para Humira *versus* placebo

** p < 0.02 comparación del par de valores proporcionales para Humira *versus* placebo

^a De aquellos que recibían corticoesteroides al inicio del ensayo

Entre los pacientes que no respondieron en la semana 4, el 43 % de los pacientes en terapia de mantenimiento con Humira respondió hasta la semana 12, comparado con el 30 % de los pacientes con placebo. Estos resultados sugieren que algunos pacientes que no habían respondido en la semana 4 se benefician de la terapia continuada de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada pasada la semana 12 no dio lugar a una tasa de respuesta significativamente superior (ver sección 4.2).

Calidad de vida

En los ensayos CLASSIC I y GAIN, se consiguió una mejora estadísticamente significativa de la puntuación total en el *Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ)* específico de la

patología, realizado en la semana 4 en pacientes aleatorizados al tratamiento con Humira 80/40 mg y 160/80 mg comparado con placebo. Estos resultados se pudieron reproducir en las semanas 26 y 56 en los grupos de tratamiento con adalimumab comparado con placebo durante el ensayo CHARM.

Psoriasis

Se valoró la seguridad y eficacia de Humira en pacientes adultos con psoriasis en placas (superficie corporal afectada (BSA) ≥ 10 % e índice de gravedad y área de psoriasis (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 o ≥ 10) que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia en ensayos doble ciego aleatorizados. El 73 % de los pacientes reclutados en los ensayos de psoriasis I y II habían recibido tratamiento previamente con terapia sistémica o fototerapia.

En el ensayo clínico Psoriasis I (REVEAL) se evaluaron 1.212 pacientes dentro de tres periodos de tratamiento. En el periodo A los pacientes recibieron placebo o una dosis inicial de 80 mg de Humira seguido de 40 mg en semanas alternas, comenzando en la semana 1 después de la dosis inicial. Después de 16 semanas de tratamiento, los pacientes que alcanzaron como mínimo una respuesta PASI 75 (mejora de la puntuación PASI de al menos el 75 % respecto al valor inicial), entraron en el periodo abierto B y recibieron 40 mg de Humira en semanas alternas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta PASI 75 en la semana 33 y que habían sido aleatorizados inicialmente a terapia activa en el periodo A, fueron re-aleatorizados en el periodo C para recibir 40 mg de Humira en semanas alternas o placebo durante otras 19 semanas. Considerando todos los grupos de tratamiento, la puntuación PASI media inicial fue de 18,9 y la valoración global del médico al inicio (PGA – Physician’s Global Assessment) abarcó desde “moderado” (53 % de los pacientes incluidos) a “grave” (41 %) o “muy grave” (6 %)

El ensayo clínico Psoriasis II (CHAMPION) comparó la eficacia y seguridad de Humira frente a metotrexato y placebo en 271 pacientes. Los pacientes recibieron placebo, una dosis inicial de metotrexato de 7,5 mg que se fue incrementando hasta la semana 12, con un máximo de 25 mg, o una dosis inicial de 80 mg de Humira seguida de 40 mg en semanas alternas (comenzando una semana después de la dosis inicial) durante 16 semanas. No se dispone de datos comparativos de Humira y metotrexato pasadas las 16 semanas de terapia. En los pacientes que con metotrexato, alcanzaron una respuesta PASI50 entre las semanas 8 y/o 12 no se incrementó mas la dosis. Considerando todos los grupos de tratamiento, el valor medio basal de la puntuación PASI fue de 19,7 y de la valoración PGA osciló entre leve (<1 %), moderada (48 %), grave (46 %) y muy grave (6.3 %)

A los pacientes en tratamiento con metotrexato que consiguieron una respuesta superior o igual al PASI 50 a la semana 8 y/o 12 no se les realizaron incrementos adicionales de dosis. A lo largo de todos los grupos de tratamiento, la puntuación media PASI de partida era 19,7 y la puntuación de partida PGA comprendía desde “media” (<1 %) a “moderada” (48 %), a “grave” (46 %) o a “muy grave” (6 %).

En los ensayos de psoriasis I y II, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 respecto al valor inicial en la semana 16 (ver tablas 11 y 12).

**Tabla 11: Ensayo Ps I (REVEAL)
Resultados de eficacia a las 16 semanas**

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg de Humira en semanas alternas N = 814 n (%)
\geq PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: Aclaramiento total/mínimo	17 (4.3)	506 (62.2) ^b
^a Porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta PASI 75 calculada como ratio ajustado por centro		
^b p<0.001, Humira vs. placebo		

**Tabla 12: Ensayo Ps II (CHAMPION)
Resultados de eficacia a las 16 semanas**

	Placebo	MTX	40 mg de Humira en
--	---------	-----	--------------------

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

En el ensayo de psoriasis I, el 28 % de pacientes respondedores PASI 75 re-aleatorizados a placebo en la semana 33 experimentaron una “pérdida de respuesta adecuada” (puntuación PASI entre las semanas 33 y 52 resultante en <PASI 50 respecto al valor inicial, con un incremento mínimo de 6 puntos relativa a la semana 33), comparado con el 5 % que continuaron con Humira (p<0,001). De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la re-aleatorización a placebo e incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38 % (25/66) y el 55 % (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

El DLQI (Dermatology Life Quality Index – índice de calidad de vida en dermatología) demostró mejoras significativas en la semana 16 respecto al nivel basal comparado con placebo (Ensayos I y II) y metotrexato (Ensayo II). En el Ensayo I las mejoras en la puntuación del resumen de los componentes físico y mental del SF-36 también fueron significativas comparadas con placebo.

En una extensión abierta del ensayo, aquellos pacientes que habían incrementado la dosis de 40 mg en semanas alternas a 40 mg semanales debido a una respuesta PASI inferior a 50 fueron valorados 12 semanas después del incremento de dosis, y 59 de 243 (24,3 %) pacientes alcanzaron respuesta PASI 75.

Inmunogenicidad

La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un incremento en el aclaramiento y una reducción de la eficacia de adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y los efectos adversos.

Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en ensayos de artritis reumatoide en fase I, II y III durante un periodo de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotaes, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 58 de 1053 (5,5 %) pacientes tratados con adalimumab comparado con 2 de 370 (0,5 %) pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4 %, comparado con el 0,6 % cuando se administraba Humira como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.

En pacientes con artritis psoriásica, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 38 de 376 (10 %) sujetos tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 13,5 % (24 de 178 sujetos), comparado con el 7 % (14 de 198 sujetos) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con espondilitis anquilosante se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 17 de 204 sujetos (8,3 %) tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 16 de 185 (8,6 %), comparado con 1 de 19 (5,3 %) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7 de 269 sujetos (2,6 %) tratados con adalimumab.

En pacientes con psoriasis se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 77 de los 920 sujetos (8,4 %) tratados con adalimumab en monoterapia.

Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de desarrollo de anticuerpos con la de otros medicamentos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración.

La media de biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96 % de las plasmáticas.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de Humira en semanas alternas en pacientes con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado estacionario fue aproximadamente 5 microgramos/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 microgramos/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana.

En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de Humira en la semana 0, seguida de 40 mg de Humira en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas de adalimumab de aproximadamente 5,5 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Con la dosis de carga de 160 mg de Humira en la semana 0, seguida de 80 mg de Humira en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 microgramos/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira en semanas alternas.

En pacientes con psoriasis, la media de la concentración en el punto mínimo en el estado estacionario fue de 5 microgramos/ml durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1300 con AR pacientes revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables. No se ha estudiado el tratamiento con Humira en niños, ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis única, a dosis repetidas y genotoxicidad.

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal/perinatal en monos cinomolgos con dosis de 0,30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fetales debido a adalimumab. No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis o de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad postnatal con adalimumab debido a la falta de modelos apropiados para estudiar un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF del roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato de disodio dihidrato
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C). Mantener la pluma dentro del embalaje. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para pacientes.

Envases de:

- 1 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.
- 2 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.
- 4 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.
- 6 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol.

Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones.

6.6 Precauciones espaciales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/256/007

EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA
AUTORIZACIÓN**

8 septiembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2008

30HUMIRAJPP11