



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N° 6035**

BUENOS AIRES, **12 1 AGO 2014**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016473-13-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la autorización de un nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada HUMIRA/ADALIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN DE USO PEDIATRICO, autorizada por el Certificado N° 50824.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 359 de las actuaciones referenciadas en el VISTO de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6035

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., el cambio de prospecto presentado para la especialidad medicinal denominada HUMIRA/ADALIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN DE USO PEDIATRICO, autorizada por el Certificado N° 50824, cuyos textos constan a fojas 258 a 269, 270 a 281 y 282 a 293, desglosándose las fojas 258 a 269.

ARTÍCULO 2º.- Sustituyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2400/03 el prospecto autorizado por las fojas 258 a 269, aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50824 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016473-13-2

DISPOSICIÓN N°

6035

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6035** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50824, y de acuerdo a lo solicitado por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: HUMIRA/ADALIMUMAB.

Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN DE USO PEDIATRICO.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2400/03.

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-000872-03-8

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTO	ANEXO DE DISPOSICIÓN N° 4584/13	PROSPECTO: 258 a 269, 270 a 281 y 282 a 293, desglosándose las fojas 258 a 269.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 50824, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del  
mes de ..... **21 AGO 2014** de .....

Expediente Nº: 1-47-0000-016473-13-2

DISPOSICIÓN Nº

**6035**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



6035

**PROYECTO DE PROSPECTO****HUMIRA™**

LISTA Nº: 3797

**ADALIMUMAB****Solución para inyección de uso pediátrico - Venta Bajo Receta Archivada - Industria Alemana****FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada 0, 8 ml contienen 40 mg de Adalimumab. Excipientes: cloruro de sodio; monofosfato sódico dihidratado; difosfato sódico dihidratado; citrato de sodio; ácido cítrico monohidrato; manitol; polisorbato 80 y agua para inyección, c. s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT).

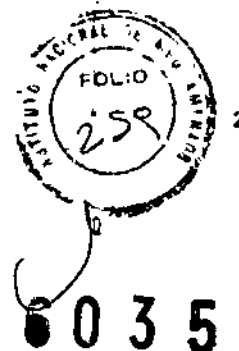
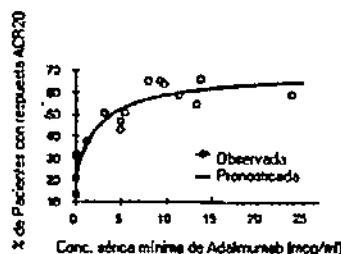
**INDICACIONES**

Humira™/Adalimumab puede administrarse como monoterapia o en combinación con Metotrexato u otros agentes anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (ARME).

**Artritis Idiopática Juvenil (AIJ):** Humira, está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa en niños y adolescentes de *más de 2 años* de edad que hayan presentado una respuesta insuficiente a uno o más agentes anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (ARME). Humira puede administrarse combinado o en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando no fuere posible continuar con el tratamiento con metotrexato.**Enfermedad de Crohn pediátrica:** Humira está indicado para reducir signos y síntomas y para mantener la remisión de la enfermedad en pacientes pediátricos de 6 años o más con enfermedad moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.**FARMACOLOGÍA CLÍNICA****General:** Humira™/Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Se une con gran afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (FNT-alfa) pero no a la linfotóxina (FNT-beta). El Adalimumab es producido por medio de tecnología del ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos. El Adalimumab se une específicamente al FNT y neutraliza la función biológica de éste mediante el bloqueo de su interacción con los receptores p55 y p75 para FNT en la superficie celular. El FNT es una citoquina natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. En pacientes con artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (AP) y espondilitis anquilosante (EA) se hallan niveles elevados de FNT en el líquido sinovial que desempeñan un importante papel en el proceso inflamatorio patológico y en la destrucción articular característicos de estas enfermedades. En la Psoriasis en placas también se encuentran valores elevados de TNF. En esta enfermedad, el tratamiento con Humira puede reducir el espesor de la epidermis y la infiltración de células inflamatorias. La relación entre estas actividades farmacodinámicas y el mecanismo por el cual Humira ejerce estos efectos clínicos, se desconocen. El Adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el FNT, incluidas las modificaciones en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con un  $CI_{50}$  de  $1-2 \times 10^{-10}M$ ).**Farmacodinamia:** Después del tratamiento con Humira™/Adalimumab, en pacientes con AR se observó una rápida disminución de los niveles de reactantes de fase aguda de la inflamación (Índice de eritrosedimentación y concentración de proteína C-reactiva) y de citoquinas séricas (IL-6) en comparación con los niveles basales. También se observó una rápida disminución en los niveles de PCR en pacientes con enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa y Artritis Idiopática Juvenil, así como también una reducción significativa en la expresión del FNT y marcadores inflamatorios tales como el antígeno leucocitario humano (HLA-DR) y la mieloperoxidasa (MPO) en el colon de pacientes con enfermedad de Crohn. Un estudio endoscópico de la mucosa intestinal ha mostrado evidencia de cicatrización de la mucosa en pacientes tratados con Adalimumab. Después de la administración de Humira™/Adalimumab, también disminuyeron los niveles séricos de las metaloproteinasas MMP-1 y MMP-3 que producen la remodelación tisular responsable de la destrucción cartilaginosa. Los pacientes con AR, AP y EA generalmente presentan anemia leve a moderada y recuentos linfocitarios disminuidos, así como recuentos elevados de neutrófilos y plaquetas. Los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab generalmente presentan mejoría de estos signos hematológicos de inflamación crónica. La relación concentración sérica de Adalimumab-eficacia calculada conforme a los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20) parece seguir la ecuación de  $E_{max}$  de Hill, según se describe más abajo:

 Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Figura 1: Relación Concentración-Eficacia**

Se obtuvieron estimados de la  $CE_{50}$  que oscilaron entre 0, 8 y 1, 4 mcg/ml basadas en el modelo farmacocinético / farmacodinámico del recuento de articulaciones inflamadas, recuento de articulaciones sensibles y respuestas ACR 20 de pacientes que participaron en estudios de Fase II y III.

### Farmacocinética

**Absorción:** Luego de una dosis única de 40 mg por vía subcutánea, administrada a 59 sujetos sanos, la absorción y la distribución de Humira fue lenta, alcanzando una concentración plasmática máxima a los cinco días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio de Adalimumab estimada en tres estudios después de una dosis subcutánea de 40 mg fue de 64%.

**Distribución y eliminación:** La farmacocinética de dosis únicas de Adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea (RA) se determinaron en varios estudios con dosis intravenosas que oscilaron entre 0, 25 y 10 mg/kg. El volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) osciló entre 4, 7 y 6, 0 L, lo que indica que el Adalimumab se distribuye aproximadamente igual entre los líquidos vasculares y extravasculares. Adalimumab es eliminado lentamente. La depuración (clearance) sistémica de Adalimumab es de aproximadamente 12 ml/hora. La vida media terminal promedio fue de aproximadamente 2 semanas, oscilando entre 10 y 20 días según los estudios. Las concentraciones de Adalimumab en el líquido sinovial de cinco pacientes con artritis reumatoidea oscilaron entre 31 y 96% respecto de las del suero.

**Farmacocinética en estado de equilibrio:** En pacientes con AR que recibieron 40 mg de Humira semana por medio, se observaron concentraciones valle promedio en estado de equilibrio de Adalimumab de aproximadamente 5  $\mu$ g/ml y 8 a 9  $\mu$ g/ml, sin y con Metotrexato (MTX), respectivamente. Los niveles plasmáticos valle promedio de Adalimumab en estado de equilibrio aumentaron aproximadamente en forma proporcional con dosis subcutáneas de 20, 40 y 80 mg semana por medio y una vez por semana. En estudios a largo plazo de más de dos años no se observaron evidencias de cambios en la depuración (clearance) con el tiempo.


En pacientes con psoriasis, la concentración valle media en estado de equilibrio, fue de 5 mcg/ml durante la monoterapia con 40 mg de Adalimumab, semana por medio. Los análisis farmacocinéticos de poblaciones, con datos de más de 1200 pacientes, revelaron que la coadministración de MTX tenía un efecto intrínseco sobre el clearance aparente de Adalimumab (CL/F) (Ver Interacciones Medicamentosas). De acuerdo a lo esperado, hubo una tendencia hacia clearances aparentes mayores de Adalimumab con el aumento del peso corporal y ante la presencia de anticuerpos anti-Adalimumab.

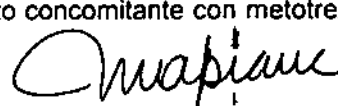
También se predijeron aumentos menores en la depuración (clearance) aparente en pacientes con AR que recibieron dosis más bajas que la dosis recomendada y en pacientes con AR con concentraciones altas de factor reumatoideo o de proteína C-reactiva (PCR). Probablemente estos aumentos no sean clínicamente importantes.

### Poblaciones especiales

La farmacocinética en poblaciones especiales fue investigada utilizando análisis farmacocinéticos de poblaciones.

**Pacientes Pediátricos:** Tras la administración de 24mg/m<sup>2</sup> (hasta un máximo de 40mg) en forma subcutánea, cada dos semanas en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA) la concentración media en estado estacionario (valores medidos desde la semana 20 a la 48) de adalimumab en suero, fue de 5,6  $\pm$  5,6  $\mu$ g /ml (102 % CV) en monoterapia con Humira y 10,9  $\pm$  5,2  $\mu$ g/ml (47,7 %CV) en tratamiento concomitante con Metotrexate. Las concentraciones de adalimumab en pacientes con peso <30kg que recibieron 20 mg de Humira por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o en tratamiento concomitante con Metotrexate, fueron 6,8  $\mu$ g/ml y 10,9  $\mu$ g/ml respectivamente. La media en estado estacionario a través de las concentraciones séricas Adalimumab para pacientes con peso  $\geq$  30 kg que recibieron 40mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con metotrexate concomitante fueron de 6,6  $\mu$ g /ml y de 8,1  $\mu$ g /ml respectivamente. En pacientes con JIA de 2 hasta 4 años de edad con un peso inferior a 15 kg que habían recibido una dosis de 24 mg/m<sup>2</sup>, las concentraciones medias en suero de Humira fueron 6.0  $\pm$  6.1  $\mu$ g/mL (101% CV) Humira monoterapia y 7.9  $\pm$  5.6  $\mu$ g/mL (71.2% CV) en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con metotrexato.

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



6035

En pacientes con Enfermedad de Crohn pediátrico moderado a severamente activo, en la fase abierta la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg o 80/40 mg en la semana 0 y 2, respectivamente, dependiendo de la superficie corporal hasta un peso máximo de 40 mg. En la semana 4 los sujetos fueron randomizados 1:1 a recibir una dosis estándar (40/20mg semana de por medio) o dosis bajas de mantenimiento (40/20mg semana de por medio) de acuerdo a peso. Las concentraciones medias (±SD) en suero de adalimumab encontradas en la semana 4 fueron 15.7 ± 6.6 µg/mL para sujetos ≥40 kg (160/80 mg) y 10.6 ± 6.1 µg/mL para sujetos <40 kg (80/40 mg).

Para sujetos que estaban randomizados en sus terapias, la concentración media de adalimumab en la semana 52 fue 9.5 ± 5.6 µg/mL para el grupo de dosis estandar y 3.5 ± 2.2 µg/mL en el grupo de dosis baja. Las concentraciones medias en los sujetos que continuaron recibiendo adalimumab se mantuvieron durante las 52 semanas. En los sujetos donde se escaló la dosis a un régimen semanal, la concentración media (SD) de adalimumab en la semana 52 fue de 15.3 ± 11.4 µg/mL (40/20 mg,semanal ) y 6.7 ± 3.5 µg/mL (20/10 mg,semanal).

Sexo: No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo de los pacientes, luego de la corrección de acuerdo al peso corporal.

Raza: No se presumen diferencias en el clearance de inmunoglobulinas entre diferentes razas. En estudios limitados, no se observaron diferencias cinéticas importantes para Adalimumab en pacientes no-caucásicos.

Insuficiencia renal y hepática: No hay datos farmacocinéticos disponibles, de pacientes con deterioro hepático o renal.

**POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Artritis Idiopática Juvenil:** La dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 13 años de edad o más es de 40 mg de Adalimumab administrados semana por medio en una dosis única por vía subcutánea. Los datos publicados sugieren que la respuesta clínica generalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de iniciado el tratamiento. En aquellos pacientes que no hayan respondido dentro de este período, se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapéutica.

La dosis de Humira recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil se basa en el peso (ver tabla a continuación). El metotrexato, los glucocorticoides, AINE o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

Pacientes pediátricos de 4 a 17 años	Dosis
15kg a 30kg	20 mg semana por medio
≥ 30kg	40 mg semana por medio

**Los datos para el tratamiento con Humira en pacientes que pesan menos de 15 kg son limitados.**

En la Unión Europea la dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes con AIJ de 4 a 12 años de edad, es de 24 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal mediante inyección subcutánea hasta una dosis única máxima de 40 mg. El volumen de inyección se selecciona en función de la altura de los pacientes y el peso (Ver Tabla).

**El vial de 40 mg de solución pediátrica está disponible para los pacientes que necesitan administrarse menos de la dosis total de 40 mg.**

Tabla: Dosis de Humira en mililitros (ml) por la altura y peso de los niños con Artritis idiopática juvenil poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total(kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130	---	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140	---	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150	---	---	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160	---	---	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170	---	---	---	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180	---	---	---	---	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

La dosis máxima por aplicación es de 40 mg (0,8 ml). Humira no ha sido estudiada en niños menores de 2 años.

La dosis recomendada en en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años es the 24 mg/m<sup>2</sup> de su-

*Mónica Yoshida*  
 Dra. Mónica Yoshida  
 Farmacéutica - Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

*María Alejandra Blanc*  
 Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A.





6035

perficie corporal hasta un máximo de 20 mg (para pacientes de 2 a 4 años) y un máximo de 40 mg en pacientes de 4 a 12 años de edad administrados en semanas alternas mediante inyección subcutánea. La selección del volumen por inyección se selecciona de acuerdo a la talla y al peso (Tabla1). **Para adolescentes de 13 años de edad en adelante la dosis recomendada es de 40mg cada 2 semanas independientemente de la superficie corporal.**

El vial de 40 mg se haya disponible para aquellos pacientes que requieran dosis menores que la dosis total de 40mg. **Se encuentra disponible un Humira Pen de 40mg y una jeringa prellenada para aquellos pacientes que deben administrarse una dosis completa.**

**Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza a las 12 semanas de tratamiento. Debe ser cuidadosamente considerada la continuación de la terapia en aquellos pacientes que no respondieron en ese período de tiempo. No existe información relevante de Humira en niños menores de 2 años.**

#### Enfermedad de Crohn pediátrico:

Pacientes con un peso menor a 40 kg: dosis inicial 80 mg en 1 día (2 inyecciones de 40 mg administradas el mismo día) seguidas de 40 mg 2 semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) continúa con la dosis de mantenimiento según la siguiente información:

- Para enfermedad severamente activa 20 mg cada 2 semanas.
- Para enfermedad moderadamente activa 10 mg cada 2 semanas.

Pacientes con un peso mayor a 40 kg: dosis inicial 160 mg (4 inyecciones de 40 mg administradas el mismo día o 2 inyecciones de 40mg cada una administradas durante 2 días consecutivos) seguidas de 80mg 2 semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) continúa con la dosis de mantenimiento según la siguiente información:

- Para enfermedad severamente activa 40 mg cada 2 semanas.
- Para enfermedad moderadamente activa 20 mg cada 2 semanas.

Algunos pacientes se podrían beneficiar de un incremento en la frecuencia a una dosis semanal durante los rebotes de la enfermedad o si han experimentado una respuesta inadecuada durante la etapa de mantenimiento.

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

**Preparación de Humira™/Adalimumab:** Humira™/Adalimumab debe ser empleado bajo la guía y supervisión de un médico. Los pacientes podrán autoaplicarse la inyección si su médico determina su conveniencia, siempre bajo seguimiento clínico, según sea necesario, después de un entrenamiento adecuado en las técnicas de aplicación subcutánea.

Los sitios de autoaplicación son el muslo o el abdomen y deberán rotarse. Las inyecciones no deberán aplicarse en áreas de piel sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

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

Humira™/Adalimumab no deberá mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco ampolla.

**TODO PRODUCTO NO UTILIZADO O MATERIAL DE DESECHO DEBERÁ SER DESCARTADO DE ACUERDO CON LOS REQUISITOS LOCALES VIGENTES.**

**Uso pediátrico:** Humira no ha sido estudiado en niños menores de 4 años de edad por lo cual los datos disponibles son limitados, al igual que el tratamiento con Humira en niños con peso <15 kg. La seguridad y eficacia de Humira en pacientes pediátricos de indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil no ha sido establecida.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

#### ADVERTENCIAS

**Neoplasias:** En las partes controladas de estudios clínicos llevados a cabo con antagonistas del FNT, se han observado más casos de neoplasias, incluido linfoma entre los pacientes que recibían antagonistas del FNT en comparación con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la limitada duración de las partes controladas de los estudios llevados a cabo no hacen posible la extracción de conclusiones sólidas. Más aún, existe un mayor riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoidea de larga duración y gran actividad inflamatoria, lo cual complica la estimación del riesgo. Durante los estudios abiertos, a largo plazo, realizados con Humira™/Adalimumab, la incidencia global de procesos malignos fue similar a la que cabría esperar para una población de igual edad, sexo y raza. Con el conocimiento actual, un posible riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del FNT no puede ser excluido.

Dra. Mónica Yoshida

Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Marla Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.





6035

**Se han informado neoplasias, algunas con desenlace fatal, en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con agentes bloqueantes del FNT. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, tales como linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaron diferentes neoplasias e incluyeron raras neoplasias normalmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias se produjeron después de una mediana de 30 meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantemente. Estos casos se informaron durante la experiencia post comercialización y derivan de distintas fuentes tales como registros e informes espontáneos post comercialización.**

Hubo informes muy poco frecuentes post comercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T (LHECT), un tipo de linfoma raro y agresivo, a menudo fatal, en pacientes tratados con Humira. La mayoría de los pacientes habían recibido terapia previa con Infliximab, así como también azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente, para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina con 6-mercaptopurina y adalimumab debería ser cuidadosamente considerada. La asociación causal de LHECT con Adalimumab no es clara. No se han llevado a cabo estudios que incluyeran pacientes con antecedentes de neoplasias o en los que se haya continuado el tratamiento con Humira™/Adalimumab al desarrollar neoplasias durante el mismo. Por lo tanto deberá observarse precaución al considerar el tratamiento con Humira™/Adalimumab en este tipo de pacientes. Todos los pacientes, y en particular aquéllos con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA, deberán ser examinados para descartar cáncer no melanoma de piel antes y durante el tratamiento con Humira. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el empleo post comercialización de bloqueadores del FNT en artritis reumatoidea y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoidea pueden presentar mayor riesgo de desarrollar leucemia (hasta 2 veces) que la población general, aún en ausencia de tratamiento con bloqueantes del FNT.

**Infecciones:** Con el empleo de antagonistas del FNT, incluyendo Humira™/Adalimumab, se ha informado de infecciones serias, producidas por bacterias, micobacterias, micosis invasivas (histoplasmosis, aspergilosis, coccidioideomicosis, diseminadas o extrapulmonares), virales, parasitarias u otras infecciones oportunistas. Sepsis, raros casos de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y pneumocystis también han sido informadas en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF. Otras infecciones serias observadas en estudios clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han informado hospitalizaciones o evoluciones fatales asociadas con infecciones. Muchas de las infecciones serias se presentaron en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con la enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira™/Adalimumab no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones crónicas o localizadas, hasta que las mismas estén controladas. En pacientes quienes hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hubieran viajado a áreas de alto riesgo para tuberculosis o micosis endémicas, tales como histoplasmosis, coccidioideomicosis o blastomicosis, se deberán evaluar los riesgos contra los beneficios del tratamiento con Humira, antes de comenzar el mismo. (Ver Otras Infecciones Oportunistas) Como ocurre con otros antagonistas del FNT, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por posibles infecciones –incluyendo tuberculosis– antes, durante y después del tratamiento con Humira™/Adalimumab.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben Humira™/Adalimumab deberán ser estrechamente vigilados y deberá llevarse a cabo una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira™/Adalimumab deberá suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada ha sido iniciada hasta que las infecciones hayan sido controladas. Los médicos deberán observar precaución al considerar el empleo de Humira™/Adalimumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a procesos infecciosos.

**Reactivación de Hepatitis B:** El empleo de inhibidores del FNT se ha visto asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB, junto con el tratamiento con inhibidores del FNT, ha resultado fatal. La mayoría de estos casos se produjeron en pacientes que recibían concomitantemente otras medicaciones inmunosupresoras, las que también pudieron contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del FNT, se deberá evaluar a los pacientes en riesgo de infección por VHB para detectar antecedentes de infección por este virus. Los médicos deberán tener precaución al prescribir inhibidores del FNT a pacientes identificados como portadores de VHB. Los pacientes portadores de VHB que requieren tratamiento con inhibidores del FNT deberán controlarse estrechamente para detectar la posible aparición de signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y varios meses después de finalizar el mismo. No se dispone de datos adecuados sobre la seguridad o eficacia del tratamiento de pacientes portadores de VHB con agentes antivirales en forma concomitante con inhibidores del FNT para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes con reactivación del VHB, Humira™/Adalimumab debe interrumpirse e iniciarse tratamiento antiviral y de sostén.

**Episodios Neurológicos:** En casos aislados, los antagonistas del FNT, incluido Humira™/Adalimumab, se han asociado con exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante a nivel del sistema

Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



6035

nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica y la enfermedad periférica desmielinizante, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deberán tener precaución al prescribir Humira™/Adalimumab a pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición.

### PRECAUCIONES

**Alergia:** Las reacciones alérgicas serias asociadas con Humira™/Adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. En el post-marketing se han reportado reacciones alérgicas serias, incluyendo anafilaxia, muy poco frecuentes luego de la administración de Humira. Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración del fármaco e instituirse las medidas terapéuticas apropiadas. El capuchón de la aguja de la jeringa contiene látex. Esto puede causar reacciones alérgicas severas en pacientes sensibles al látex.

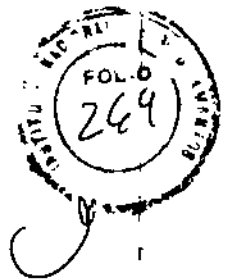
**Tuberculosis:** Al igual que con otros antagonistas del FNT, en los estudios clínicos se ha informado de casos de tuberculosis (frecuentemente diseminados o extrapulmonares en su presentación clínica) asociados con la administración de Humira™/Adalimumab. Si bien se observaron casos con todas las dosis, la incidencia de reactivaciones de la tuberculosis se vio particularmente incrementada con dosis de Humira™/Adalimumab superiores a la recomendada. Antes de iniciar el tratamiento con Humira™/Adalimumab, todos los pacientes deberán evaluarse para detectar posible infección tuberculosa activa o inactiva (latente). Esta evaluación deberá incluir la obtención de una historia clínica detallada registrando cualquier posible contacto previo con pacientes con tuberculosis activa y todo tratamiento inmunosupresor anterior y/o actual. Se deberá practicar los estudios apropiados (por ejemplo: radiografía de tórax y prueba de la tuberculina) de acuerdo con las recomendaciones locales. Se deberá iniciar el tratamiento de infecciones tuberculosas latentes antes de la terapia con Humira. Cuando se realicen tests cutáneos de tuberculina para detectar una infección tuberculosa latente, una induración de 5 mm o mayor se considerará positiva, aún si el paciente hubiera recibido previamente vacunación BCG. La posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, deberá ser considerada especialmente en inmigrantes o viajeros de países con una alta prevalencia de tuberculosis, o en quienes hayan tenido un contacto estrecho con un paciente con tuberculosis activa. El tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira™/Adalimumab. Sin embargo, pacientes tratados con Humira™/Adalimumab, con resultados negativos en las pruebas de detección de infección tuberculosa latente, desarrollaron tuberculosis activa, y algunos pacientes quienes habían recibido previamente tratamiento para tuberculosis activa o para tuberculosis latente, desarrollaron una tuberculosis activa mientras eran tratados con agentes anti TNF. Los pacientes que reciben Humira deberán ser monitoreados para signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque puede haber tests cutáneos para infección tuberculosa, falsamente negativos. El riesgo de un test de tuberculina falsamente negativo, debe ser considerado especialmente en aquellos pacientes severamente enfermos, o inmunocomprometidos. Ante la presencia de tuberculosis activa, no deberá iniciarse el tratamiento con Humira™/Adalimumab. Si se diagnostica tuberculosis inactiva, se deberá iniciar la profilaxis antituberculosa adecuada según las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Humira™/Adalimumab. También deberá ser considerada la terapia antituberculosa antes de iniciar el tratamiento con Humira™ en pacientes que presenten tests cutáneos negativos, pero que presenten factores de riesgo para la infección TBC. La decisión de iniciar la terapia antituberculosa en dichos pacientes deberá ser tomada luego de evaluar los riesgos de una infección tuberculosa latente y los riesgos de la terapéutica antituberculosa. Si se considera necesario, se deberá realizar una interconsulta con un especialista en el tratamiento de la tuberculosis. Se deberá indicar a los pacientes que acudan al médico si advirtieran signos / síntomas (por ejemplo, tos persistente, consunción / pérdida de peso, febrícula) indicativos de infección tuberculosa.

**Otras Infecciones Oportunistas:** Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas, en pacientes que recibían Humira. Dichas infecciones no son siempre reconocidas en pacientes que reciben bloqueadores del FNT, resultando en retrasos en el tratamiento apropiado, a veces con desenlace fatal. Los pacientes que reciben bloqueadores del FNT son más susceptibles a infecciones micóticas serias tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis, y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que presenten fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea, y/o infiltrados pulmonares u otra enfermedad sistémica seria con o sin shock concomitante, deberán requerir atención médica inmediata para una evaluación diagnóstica. Para los pacientes que residan o viajen a regiones donde las micosis son endémicas, se deberá sospechar infecciones micóticas invasivas si presentaran signos y síntomas de una posible infección micótica sistémica. Los pacientes con riesgo de histoplasmosis y otras infecciones micóticas invasivas, y si el médico lo considerara, podrán someterse a tratamiento antimicótico empírico, hasta que el agente patógeno(s) sea identificado. Algunos pacientes con infección histoplasmática activa pueden presentar tests de antígeno/anticuerpo negativos. Cuando sea factible, la decisión de administrar terapia antimicótica empírica en estos pacientes deberá realizarse luego de la consulta con un profesional con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas, y se deberá tener en cuenta tanto el riesgo de la infección micótica severa, como los riesgos del tratamiento antimicótico. Los pacientes quienes desarrollen una infección micótica severa, también serán advertidos de interrumpir el bloqueador de FNT, hasta que las infecciones sean controladas.

**Eventos Hematológicos:** Se han reportado raros casos de pancitopenia incluyendo anemia aplásica con los agentes

Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



6035

bloqueantes del FNT- $\alpha$ . Los eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ejemplo: trombocitopenia, leucopenia) han sido reportados con Humira. La relación causal de estos reportes con Humira permanece poco clara. Todos los pacientes serán advertidos de consultar inmediatamente con el médico si desarrollaran signos y síntomas sugestivos de discrasias sanguíneas o infecciones (por ejemplo, fiebre persistente, presencia de hematomas, sangrado, palidez) mientras sean tratados con Humira. Se deberá considerar la discontinuación de la terapéutica con Humira en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

**Uso con Anakinra<sup>1</sup>**: En estudios clínicos se han observado infecciones serias con el uso concomitante de Anakinra (un antagonista de la Interleukina-1) y otro agente bloqueante del FNT (Etanercept), sin beneficio clínico adicional comparado con el Etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos observados con esta terapia combinada, también podrían resultar toxicidad similar de la combinación de Anakinra y otros agentes bloqueantes del FNT. Por lo tanto no se recomienda la combinación de Humira y Anakinra (Ver Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

**Uso con Abatacept**: La administración concomitante de agentes anti TNF y Abatacept, estuvo asociada con un riesgo aumentado de infecciones, incluyendo infecciones serias, comparada con la administración de agentes anti TNF solos. Esta combinación no ha demostrado un mayor beneficio clínico, de manera que la combinación de antagonistas de TNF y Abatacept, no se recomienda.

**Inmunosupresión**: En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab, no se registró evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina ni alteración en los recuentos de células B y T efectoras y células NK, monocitos / macrófagos y neutrófilos.

**Vacunas**: Los pacientes en tratamiento con Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab pueden recibir vacunas concomitantemente, excepto vacunas a virus vivos. No existen datos disponibles de una transmisión secundaria de infección por vacunas de virus vivos en pacientes tratados con Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil, en lo posible, estén al día con todas las vacunaciones, de acuerdo a las guías vigentes, antes de comenzar la terapia con Humira. Los pacientes pueden recibir vacunaciones concomitantes con Humira, excepto vacunas con virus vivos. Es recomendado que los bebés expuestos in útero a adalimumab no sean vacunados con vacunas a virus vivos por al menos 5 meses luego de la última inyección recibida por la madre durante el embarazo.

**Insuficiencia Cardíaca Congestiva**: Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab no ha sido formalmente estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, en estudios clínicos llevados a cabo con otro antagonista del FNT se informó de un mayor índice de eventos adversos serios relacionados con la ICC, incluido empeoramiento de la ICC existente y manifestación de nueva ICC. También se han informado casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que recibían Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab, por lo que Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y siempre bajo estricto monitoreo médico. El tratamiento con Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab deberá ser discontinuado en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la ICC.

**Procesos Autoinmunes**: El tratamiento con Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab puede provocar la formación de autoanticuerpos. El impacto del tratamiento a largo plazo con Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes se desconoce. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome *simil lupus* después del tratamiento con Humira<sup>TM</sup>/Adalimumab, y presenta anticuerpos positivos contra ADN, el tratamiento deberá interrumpirse (véase Reacciones Adversas, Autoanticuerpos).

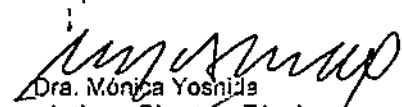
**Cirugía**: Existe una experiencia limitada sobre la seguridad de procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con Humira. La vida media prolongada de Adalimumab deberá ser tenida en cuenta cuando se planifique una cirugía. Un paciente que requiera cirugía mientras esté recibiendo Humira deberá ser vigilado estrechamente para infecciones y se deberán tomar las medidas adecuadas en estos casos. Existe una experiencia limitada en cuanto a seguridad en pacientes sometidos a artroplastia mientras reciben Humira.


**Obstrucción de intestino delgado**: La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede estar indicando la presencia de una estenosis fibrótica fija que podría requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que Humira no empeora ni tampoco causa estenosis.

**Datos Preclínicos de Seguridad**: Los datos preclínicos de los estudios de toxicidad con dosis únicas, de toxicidad con dosis repetidas y de genotoxicidad no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño a la Fertilidad**: No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con Adalimumab para evaluar su potencial carcinogénico o su efecto sobre la fertilidad. No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos en el test de micronúcleos de ratón in vivo o en el Test de Ames, respectivamente.

<sup>1</sup> \*Nota: Este producto no se comercializa en Argentina

  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



6035



**Embarazo:** Un estudio de toxicidad embriofetal en animales no reveló evidencia de daño fetal asociado con la administración de Adalimumab. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana y a que no existen estudios clínicos adecuados y bien controlados, Humira™/Adalimumab podrá administrarse durante el embarazo únicamente en casos de estricta necesidad. Los datos clínicos disponibles sobre la exposición a adalimumab de mujeres embarazadas son limitados. Sin embargo Adalimumab podría atravesar la placenta y llegar a la sangre del recién nacido. Consecuentemente estos infantes podrían estar expuestos a un mayor riesgo de infecciones. La administración de vacunas a virus vivos de los infantes expuestos a adalimumab in útero, no es recomendada hasta que no hayan pasado 5 meses desde la última inyección que haya recibido durante el embarazo. No existen datos clínicos disponibles de Adalimumab en mujeres embarazadas; por lo tanto no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Las mujeres en edad fértil deberán ser advertidas de no quedar embarazadas durante la terapia con Humira™

**Trabajo de Parto y Parto:** No se conocen los efectos de Humira™/Adalimumab sobre el trabajo de parto o el parto.

**Lactancia:** No se conoce si el Adalimumab se excreta en la leche materna o se absorbe por vía sistémica después de su ingestión. Sin embargo, debido a que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche materna, y al potencial de reacciones adversas serias a Humira™/Adalimumab en los lactantes, la lactancia no se recomienda hasta que hayan pasado por lo menos 5 meses desde la última inyección de Humira. La decisión entre interrumpir la lactancia o el tratamiento, se debe tomar teniendo en tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

**Empleo en Pediatría:** La seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes pediátricos no ha sido estudiada en otras enfermedades distintas de la Artritis Idiopática Juvenil y la enfermedad de Crohn pediátrica. Humira no ha sido estudiado en niños menores de 2 años. La seguridad de Humira en pacientes pediátricos fue generalmente similar a la observada en adultos, con ciertas excepciones (Ver Reacciones Adversas).

**Efectos sobre la Habilidad para Conducir y Manejar Maquinarias:** No se han realizado estudios respecto de los efectos sobre la habilidad de conducir y manejar maquinarias.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Cuando se administró Humira a 21 pacientes con AR en tratamiento con MTX en dosis estables, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de la concentración sérica de MTX. Por el contrario, después de dosis únicas o y múltiples de MTX, Adalimumab demostró un aclaramiento reducido en un 29% y 44% respectivamente.

Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de Humira™/Adalimumab o de MTX. No se han estudiado las interacciones entre Humira™/Adalimumab y otras drogas que no sean el MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los estudios clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró Humira™/Adalimumab con agentes ARME de uso habitual (Sulfasalazina, Hidrocloroquina, Leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, agentes antiinflamatorios no esteroides o analgésicos.

**Interacción Droga/ Tests de laboratorio:** No se conocen interacciones entre Humira™/Adalimumab y pruebas de laboratorio.

**REACCIONES ADVERSAS**

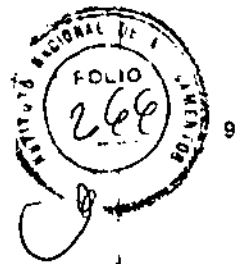
**Estudios clínicos:** Estudios clínicos: Humira™/ Adalimumab fue estudiado en 8198 pacientes en estudios controlados y abiertos de hasta 60 meses de duración ó más. Estos estudios incluyeron pacientes con artritis reumatoidea de larga y corta antigüedad, así como pacientes con artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y psoriasis. Los datos de la Tabla 1 están basados en estudios pivotaes controlados comprendiendo 5343 pacientes que recibieron Humira y 31482 pacientes que recibieron placebo o comparador activo durante el período controlado. La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos durante el segmento doble ciego y controlado de los estudios pivotaes fue 6,1% para los que recibieron Humira y 5,7% de los pacientes del grupo control. Es de esperar, que aproximadamente el 14% de los pacientes manifestará reacciones en el sitio de la inyección, basado en uno de los eventos adversos más comunes con Humira™/Adalimumab en estudios clínicos controlados. Los eventos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, por lo menos posiblemente relacionados con el Adalimumab, se detallan por sistema orgánico y frecuencia (muy común ≥1/10; común ≥1/100 a < 1/100; poco común ≥1/1000 a < 1/100; y raros ≥ 1/10000 a < 1/1000 en la tabla que figura a continuación. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las distintas indicaciones. En la columna de Sistema Orgánico aparece un asterisco (\*) si se proporciona información más detallada en las secciones Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1 - Efectos indeseables en estudios clínicos		
Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
Infecciones e Infestaciones*	Muy Común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones altas y bajas del tracto respiratorio, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)

*Mónica Yoshida*  
Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

*María Alejandra Blanc*  
Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.





6035

Tabla 1 - Efectos indeseables en estudios clínicos		
Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones de oído, infecciones bucales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones.
	Poco común	Tuberculosis e infecciones oportunistas (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por mycobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas.
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasma benigno, cáncer de piel no melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
	Poco Común	Linfoma**, neoplasmas de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasma de pulmón y neoplasma tiroideo), melanoma**.
Trastornos hemolinfáticos*	Muy Común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Panцитopenia
Trastornos Inmunológicos*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos metabólico-nutricionales	Muy Común	Lípidos aumentados
	Común	Hipokalemia, ácido úrico aumentado, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Trastornos del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy Común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión del nervio radicular
	Poco Común	Temblores, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Deterioro de la vista, conjuntivitis, blefaritis, inflamación del ojo
	Poco Común	Diplopía
Trastornos auditivos y laberínticos	Común	Vértigo
	Poco Común	Pérdida de la audición, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco Común	Arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Rubor, hematoma, hipertensión
	Poco común	Oclusión vascular arterial, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Náuseas y vómitos, dolor abdominal
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, reflujo gastroesofágico, síndrome sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos Hepatobiliares*	Muy Común	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco Común	Esteatosis hepática, colestasis y colelitiasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy Común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Común	Prurito, urticaria, contusión (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco Común	Sudoración nocturna, cicatriz
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Muy Común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo aumento de la CPK plasmática)
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, deterioro renal
	Poco Común	Nicturia
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo*	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y en el sitio de la inyección*	Muy común	Reacción en el sitio de la aplicación (incluyendo eritema en el sitio de la aplicación)
	Común	Dolor de pecho, edema
	Poco común	Inflamación
Pruebas de laboratorio	Común	Trastornos de la coagulación y sangrado (incluyendo tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado), pruebas de autoanticuerpo positiva (incluyendo anticuerpo ADN de doble cadena), lactato deshidrogenasa plasmática aumentada

Dra. Mónica Yoshida

Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



603/5

Tabla 1 - Efectos indeseables en estudios clínicos

Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
Lesiones e intoxicación*	Común	Cicatrización alterada

\* Información más detallada en las secciones Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas - Incluye estudios de extensión, abiertos.

**Población Pediátrica:** En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y en tipo, a aquellas observadas en pacientes adultos.

**Reacciones en el Sitio de la Inyección:** En los estudios controlados pivotaes, realizados en adultos y en niños, el 13,6% de los pacientes tratados con Humira® / Adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la aplicación (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con el 7,6% de los pacientes que recibieron el agente control. La mayoría de estas reacciones locales se describieron como leves y generalmente no requirieron la interrupción de la administración.

**Infecciones:** En los estudios controlados con placebo realizados en pacientes adultos y niños, el índice de infección fue de 1.52 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab y de 1.45 por paciente/año en el grupo que recibió el agente control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,03 por paciente / año en los pacientes que recibieron Humira™/Adalimumab y de 0.04 por paciente/año en los que recibieron el agente control. Las infecciones fueron principalmente infecciones respiratorias altas, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó con el tratamiento después de resolverse la infección. En los estudios abiertos y controlados con Humira™/Adalimumab realizados en adultos y niños, se informaron infecciones serias (incluidos raros casos de infecciones fatales), que incluyen informes de tuberculosis (incluyendo tuberculosis miliar y localizaciones extrapulmonares) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por Neumocistis carinii, aspergilosis y listeriosis).

**Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:** Durante las partes controladas de estudios pivotaes con Humira™ / Adalimumab realizado en adultos de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, artritis psoriásica, espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA), enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa y psoriasis se observaron neoplasias no linfomas, y cáncer de piel no melanoma, a un índice (intervalo de confianza del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1000 pacientes año entre 4622 pacientes tratados con Humira™/Adalimumab versus un índice de 5,1 (2.4, 10.7) por 1000 pacientes año entre 2828 pacientes tratados con el agente control (la duración media del tratamiento fue de 5.1 meses para Humira™/Adalimumab y de 4.0 meses para los que recibieron el agente control). El índice (intervalo de confianza del 95%) del cáncer de piel no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1000 pacientes año entre los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab y de 5.1 (2.4, 10.7) por 1000 pacientes año entre los pacientes que recibieron el agente control. De estas neoplasias de piel, los carcinomas de células escamosas se observaron con índices de 2.6 (1.2, 5.5) por 1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95%) entre los pacientes tratados con Humira, y de 0.8 (0.1, 5.8) por 1000 pacientes-año entre los pacientes control. El índice (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.8) por 1000 pacientes-año entre los pacientes que recibieron el agente control. En la parte controlada de los estudios clínicos y en los estudios abiertos de extensión en curso y completados, el índice observado de neoplasias, excepto linfoma y cáncer de piel no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1000 pacientes-año. El índice observado de cáncer de piel no melanoma es de aproximadamente 10.3 por 1000 pacientes-año y el índice observado de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1000 pacientes-año. La mediana de duración de estos estudios es de aproximadamente 3.4 años e incluyó 5727 pacientes que recibieron tratamiento con Humira™/Adalimumab durante por lo menos 1 año o que desarrollaron neoplasias dentro del año de haber iniciado el tratamiento, lo cual representa más de 24568 pacientes-años de tratamiento. No se observaron tumores en 249 pacientes de 2 a 17 años con una exposición de 650,6 pacientes/año durante los ensayos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA). Sumado a lo anterior no se observaron enfermedades malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes/año durante un ensayo clínico realizado con Humira en Enfermedad de Crohn Pediátrico.

**Autoanticuerpos:** En los estudios en AR, estudios I-V se obtuvieron y analizaron muestras séricas de los pacientes para autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo. En estos estudios adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab y el 8,1% de los que recibieron placebo y el agente control con títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos informaron de títulos positivos en la semana 24. Dos de los 3989 pacientes tratados con Humira™/Adalimumab en todos los estudios llevados a cabo en AR, AP y EA desarrollaron signos clínicos sugestivos de un síndrome de tipo lúpico de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente desarrolló nefritis lúpica ni síntomas nerviosos centrales. Se desconoce el efecto del tratamiento prolongado con Humira™/Adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

**Psoriasis: Nuevo comienzo y Empeoramiento:** Se han informado la aparición de casos de psoriasis de nuevo comienzo, incluyendo psoriasis pustulosa y psoriasis palmo-plantar, y casos de empeoramiento de la psoriasis preexistente con el empleo de bloqueadores del FNT, entre ellos Humira™/Adalimumab. Muchos de estos pacientes recibían immuno-

Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. María Alejandra Bianchi  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



6035

supresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticoides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis después de suspender el bloqueador del FNT. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis al reanudarse el tratamiento con otro bloqueador del FNT. Deberá considerarse la suspensión de Humira™/Adalimumab en casos severos y en aquellos casos que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

**Elevación de Enzimas Hepáticas:** En estudios controlados fase 3 con HUMIRA (40 mg SC cada dos semanas), en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un periodo de control de entre 4 y 104 semanas se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN se produjo en el 3,7% de los pacientes tratados con HUMIRA y 1,6% de los pacientes del grupo control. Como muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que causan elevación de las enzimas hepáticas (por ejemplo, AINE, MTX), la relación entre HUMIRA y la elevación de las enzimas del hígado no está clara. En la fase 3 de ensayos controlados con HUMIRA (Dosis inicial de 160 mg y 80 mg o 80 mg y 40 mg en los días 1 y 15, respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del periodo de control que van desde 4 hasta 52 semana, la elevación de ALT  $\geq 3 \times$  LSN se produjo en el 0,9% de los pacientes tratados con HUMIRA y 0,9% de los pacientes de la rama control. En la fase 3 de estudios controlados de HUMIRA (Dosis inicial de 160 mg y 80 mg en los días 1 y 15 respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas), en pacientes con colitis ulcerosa, con un periodo de control con una duración de 1 a 52 semanas, aumentos de la ALT  $\geq 3 \times$  LSN se produjo en el 1,5% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1,0% del grupo control. En ensayos controlados de fase 3 de HUMIRA (dosis inicial de 80 mg luego 40 mg cada dos semanas), en pacientes con psoriasis en placa con control de una duración del periodo que va desde 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN se produjo en el 1,8% de los pacientes tratados con HUMIRA y el 1,8% del grupo control. En la fase 3 de ensayos controlados con HUMIRA (40 mg cada dos semanas), en pacientes con espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA) con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN se produjo en 2,1% de los pacientes tratados con HUMIRA y versus 0,8% del grupo control. En el ensayo de AIJ, las elevaciones de las transaminasas fueron poco vistas y similares en entre adalimumab el grupo placebo y se produjeron principalmente en combinación con metotrexato. En la fase III de un ensayo realizado con Humira en pacientes con Enfermedad de Crohn pediátrico en los cuales se estudió la seguridad y eficacia de una dosis de mantenimiento doble ajustada según el peso corporal, seguida de una dosis de inducción ajustada según el peso corporal luego de 52 semanas, se observaron aumentos de la ALT mayor de 3 veces medida en ULN en el 2,6 % de los pacientes que habían sido sometidos a terapia concomitante con inmunosupresores desde el inicio. En todas las indicaciones en los ensayos clínicos con pacientes ALT planteadas fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron aún continuando el tratamiento. Sin embargo se han notificado casos de reacciones hepáticas graves incluyendo fallo hepático en pacientes que reciben bloqueantes del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal con el tratamiento con adalimumab aún no se mantiene claro. **En estudios de adultos con enfermedad de Crohn, se observó una mayor incidencia de eventos adversos graves como malignidad e infecciones serias relacionadas con la combinación de Humira y azatioprina/6-mercaptopurina en comparación con Humira solo.**

**En ensayos controlados Fase 3 de Humira en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 4 a 17 años, las elevaciones de ALT  $\geq 3$  en ULN ocurrieron en el 6,1% de los pacientes tratados con Humira y 1,3% de los pacientes control. La mayoría de los aumentos de la ALT se produjeron con el uso concomitante de metotrexato. No hubo aumentos de la ALT  $\geq 3 \times$  ULN en el ensayo de Fase 3 de Humira en pacientes de 2 a <4 años de edad.**

**Inmunogenicidad:** Los pacientes de los estudios de fase I, II y III fueron estudiados en diferentes tiempos del estudio para investigar anticuerpos contra el Adalimumab durante un periodo de seis a doce meses. En los estudios pivotales, los anticuerpos anti Adalimumab fueron identificados en 58/1053 (5,5%) pacientes tratados con Adalimumab comparado con 2/370 (0,5%) con placebo. En aquellos pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 12,4%, comparado con 1,1% cuando el Adalimumab se utilizó como agregado al Metotrexato. En pacientes con artritis psoriásica, los anticuerpos contra Adalimumab fueron identificados en 38/376 pacientes (10%) tratados con Adalimumab. En pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 13,5% (24/ 178 pacientes) comparado con 7% (14 de 198 pacientes) cuando el Adalimumab fue utilizado como un agregado al Metotrexato. En pacientes con espondilitis anquilosante, los anticuerpos fueron identificados en 17/204 pacientes (8,3%) tratados con Adalimumab. En pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 16/185 (8,6%) comparado con 1/19 (5,3%) cuando el Adalimumab fue utilizado como un agregado al Metotrexato. En pacientes con enfermedad de Crohn, los anticuerpos fueron identificados en 7/269 pacientes (2,6%) tratados con Adalimumab y **en 19/487 (3,9%) pacientes con colitis ulcerosa.** En pacientes con psoriasis, los anticuerpos anti Adalimumab fueron identificados en 77/920 pacientes (8,4%) tratados con Adalimumab como monoterapia. En pacientes con artritis idiopática juvenil, los anticuerpos anti-Adalimumab fueron identificados en el 16% de los pacientes tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían Metotrexato concomitantemente, la incidencia fue del 6% comparada con el 26% tratados con Adalimumab como monote-

Bra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica – Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

260  
12  
6035

rapia. En pacientes con psoriasis en placa en monoterapia prolongada con Adalimumab que participaron en un estudio de retiro y reanudación del tratamiento, el índice de anticuerpos contra Adalimumab después de la reanudación del tratamiento (2.3%) fue similar al índice observado antes del retiro (1.9%). En pacientes con Enfermedad de Crohn moderada a severamente activa el rango de desarrollo de anticuerpos en pacientes que estaban recibiendo Humira fue del 3.3%.

#### Reacciones adversas adicionales originadas en vigilancia post-marketing o estudios clínicos Fase IV

Se han informado eventos adversos durante el uso post-aprobación de Humira® / Adalimumab. Debido a que estos eventos son informados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causa/efecto a la exposición a Humira® / Adalimumab.

Reacciones adversas adicionales originadas en vigilancia post-marketing y en estudios clínicos fase IV	
Sistema Corporal	Reacción Adversa
Trastornos del Sistema Inmunitario*	Anafilaxia, Sarcoidosis
Trastornos Hepatobiliares*	Reactivación de la Hepatitis B, falla hepática, hepatitis
Infecciones e Infestaciones	Diverticulitis
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo	Vasculitis Cutánea, Síndrome de Stevens-Johnson, Angioedema, Psoriasis de nuevo comienzo o empeoramiento de la ya existente (incluyendo psoriasis pustulosa palmo plantar), Eritema Multiforme, Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similitud Lupus
Trastornos gastrointestinales*	Perforación Intestinal
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, Síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia Pulmonar, Derrame pleural, Fibrosis Pulmonar
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio
Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas (incluyen quistes y pólipos)*	Linfoma hepatoesplénico de células T (LHECT), Leucemia

\* Información más detallada en las secciones Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas.

#### SOBREDOSIS

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de Humira®/Adalimumab en seres humanos. No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los estudios clínicos que utilizaron Humira®/Adalimumab. En los estudios clínicos se administraron dosis múltiples de hasta 10 mg/kg IV sin evidencia de toxicidad dosis-limitante. En caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente para detectar posibles signos o síntomas de reacciones adversas e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Oportivamente otros Centros de Intoxicaciones.

#### PRESENTACIÓN

Humira™/Adalimumab 40 mg solución para inyección de uso pediátrico se presenta en envase con 2 cajas, cada una conteniendo 1 vial de 0,8 ml de solución estéril, 1 jeringa, 1 aguja, 1 adaptador de vial y 2 algodones embebidos en alcohol. - Lista N° 3797

#### CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura entre 2°C y 8°C (en heladera) y guardar el frasco-ampolla en el envase de expendio. No congelar. No emplear después de su fecha de vencimiento.

#### MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50824

Elaborado por Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, D-88085 Langenargen, Alemania.  
Acondicionado por Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. KG, Mooswiesen 2, D-88214 Ravensburg, Alemania y Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. KG, Holbeinstrasse 40, D-88212 Ravensburg, Alemania.

Importado y distribuido por: **Abbott Laboratories Argentina S.A.** - Ing. E. Butty 240 piso 12 (1001) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Febrero 2014.



Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. Mónica Yoshida  
Farmacéutica - Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.