



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-3350-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Mayo de 2020

Referencia: 1-47-2002-121-20-6

VISTO el Expediente N° EXPEDIENTE N° 1-47-2002-121-20-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE SA solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HUMIRA AC/ ADALIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/0.2 ml, 40 mg/0.4 ml y 80 mg/0.8 ml autorizada por el Certificado N° 50824.

Que la modificación fue presentada a solicitud de la Dirección de Evaluación y Control de biológicos a fin que se eliminara la leyenda "A LA FECHA NO SE CUENTA CON INFORMACIÓN QUE AVALE LA INTERCAMBIABILIDAD DE HUMIRA / ADALIMUMAB POR CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO BIOLÓGICO".

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

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

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase el cambio de rótulos y próspecto presentado para la especialidad medicinal denominada HUMIRA AC/ ADALIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/0.2 ml, 40 mg/0.4 ml y 80 mg/0.8 ml autorizada por el Certificado N° 50824.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto de rótulos que consta como IF-2020-29273908-APN-DECBR#ANMAT, IF-2020-29274083-APN-DECBR#ANMAT, IF-2020-29274203-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto de prospecto que consta como IF-2020-29274318-APN-DECBR#ANMAT, IF-2020-29274459-APN-DECBR#ANMAT, IF-2020-29274543-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-121-20-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.05.20 17:07:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.20 17:07:49 -03:00

abbvie

Abril 202

PROYECTO DE RÓTULO (ETIQUETA LAPICERA PRELENADA)

HUMIRA® AC PEN
ADALIMUMAB
80 mg/0.8 ml

LISTA Nº:

Solución inyectable
Almacenar entre 2°C y 8°C
Lapicera Prellenada VÍA
SUBCUTÁNEA

Lote:
Fab:
Vence:

IF-2020-29274203-APN-DECBR#ANMAT

PROYECTO DE RÓTULOS LAPICERA PRELENADA (BLISTER)

HUMIRA[®] AC PEN

ADALIMUMAB 80 mg/0.8 ml

Solución inyectable en lapicera prellenada Utilizar una sola vez.

Vía Subcutánea

Cada lapicera prellenada de 0.8 ml contiene: Adalimumab 80 mg.

Almacenar entre 2 y 8°C en refrigerador en su envase original.

No congelar.

No utilizar después de su fecha de vencimiento.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado y Acondicionado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG. Shutzenstrasse 87 D-88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionador Secundario:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania.

Importado y Distribuido por:

AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 – Piso 13 – (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud – Certificado N° 50.824.

Venta Bajo Receta Archivada.

Lote:

Exp:

Fab:

PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

HUMIRA[®] AC PEN

ADALIMUMAB 80 mg/0.8 ml

Solución inyectable en Lapicera prellenada - Venta Bajo Receta Archivada - Industria Alemana Vía Subcutánea

Contenido: 1 lapicera prellenada de 0,8 ml + 2 apósitos embebidos en alcohol.

LISTA N°:

LISTA N°: 01

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada lapicera prellenada de 0.8 ml contiene: Adalimumab 80 mg. Excipientes: manitol, polisorbato 80 y agua para inyección, c.s.

Libre de Látex

Posología e Indicación: A juicio del facultativo.

Vía de Administración: Vía Subcutánea.

Contraindicaciones e información del producto: Ver prospecto.

Almacenar entre 2 y 8°C. No congelar. Para un solo uso. Guardar la jeringa en la caja externa. No emplear después su fecha de vencimiento.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica.

CÓDIGOS DE BARRAS: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Lote:

Exp:

Fab:

Fabricado y Acondicionado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Shutzenstrasse 87 D-88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionador Secundario:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania.

Importado y Distribuido por:

AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 – Piso 13 – (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud – Certifica N° 50.824.

Venta Bajo Receta Archivada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-29274203-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS A
Jueves 30 de Abril de

Referencia: PROYECTO DE ROTULOS 80

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 23:54:41 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 23:54:42 -03:00

PCL XL error

Warning: IllegalMediaSize

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

HUMIRA AC / HUMIRA AC PEN

ADALIMUMAB 80 mg / 0,8 ml

Solución para inyección en jeringa prellenada / Solución para inyección en Lapicera prellenada - Venta Barchivada - In

Alemana
Código ATC M01C

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada 0.8 ml contienen 80 mg de Adalimumab. Excipientes: manitol, polisorbato 80 y agua para inyección

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT).

INDICACIONES

Artritis reumatoidea: Humira AC/Adalimumab está indicado para la reducción de los signos y síntomas de una imposibilidad de respuesta clínica y aún la remisión clínica, inhibiendo la progresión del daño estructural y mejorando la capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severamente activa. Humira AC/Adalimumab puede administrarse en monoterapia o en combinación con Metotrexato u otros agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME).

Artritis Idiopática Juvenil (AIJ): Humira AC, está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de tipo oligoarticular moderada a severamente activa en niños y adolescentes de más de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME). Humira AC puede administrarse en combinación con metotrexato o cuando no fuere posible continuar con el tratamiento con metotrexato.

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

Artritis psoriásica: Humira AC/Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis psoriásica. Humira AC ha demostrado reducir el grado de progresión del daño articular periférico evaluado por radiografía de mano con subtipo poliarticular simétrico de la enfermedad, así como también mejorar la capacidad funcional. Humira AC puede administrarse en monoterapia o en combinación con agentes ARME.

Espondilitis Anquilosante: Humira AC / Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con Espondilitis Anquilosante (EA) a quienes han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA): Humira AC está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial activa sin evidencia radiográfica (nr-axSpA).

Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se observa dentro de las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en aquellos pacientes que no hayan respondido dentro de dicho período.

Enfermedad de Crohn: Reduce los signos y síntomas e induce y mantiene la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Reduce los signos y síntomas e induce la remisión clínica aún en aquellos pacientes que han perdido la respuesta o son intolerantes a Infliximab.

Enfermedad de Crohn pediátrica: Humira AC está indicado para reducir signos y síntomas y para mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años o más con enfermedad moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas: Humira AC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa intensidad, quienes sean candidatos para terapia sistémica.

Psoriasis Pediátrica en Placas: Humira AC está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa crónica en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Colitis Ulcerosa: Humira AC está indicado para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o que fueron intolerantes o que presentan contraindicaciones para el tratamiento con corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA). Los datos disponibles sugieren que Humira AC puede inducir y mantener la remisión de esta clínica su

Se obtuvieron estimados de la CE_{50} que oscilaron entre 0, 8 y 1, 4 mcg/ml basadas en el modelo farmacodinámico de recuento de articulaciones inflamadas, recuento de articulaciones sensibles y respuestas ACR-20 de pacientes 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 de Adalimumab fue lenta, alcanzando una concentración plasmática máxima a los cinco días después de la administración. El promedio de Adalimumab estimada en tres estudios después de una dosis subcutánea de 40 mg fue de 6

Distribución y eliminación: La farmacocinética de dosis únicas de Adalimumab en pacientes con artritis reumatoide (AR) se determinó en varios estudios con dosis intravenosas que oscilaron entre 0, 25 y 10 mg/kg. El volumen de distribución que indica que el Adalimumab se distribuye aproximadamente igual entre los líquidos vasculares y el espacio extracelular. Adalimumab es eliminado lentamente. La depuración (clearance) sistémica de Adalimumab es de aproximadamente 12 L/día. El 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 de plasma.

Farmacocinética en estado de equilibrio: En pacientes con AR que recibieron 40 mg de Humira AC semanalmente, se observó que las concentraciones valle promedio en estado de equilibrio de Adalimumab de aproximadamente 5 µg/ml y 8 µg/ml (MTX), respectivamente. Los niveles plasmáticos valle promedio de Adalimumab en estado de equilibrio en forma proporcional con dosis subcutáneas de 20, 40 y 80 mg semana por medio y una vez por semana. Los niveles de Adalimumab a largo plazo en pacientes con psoriasis tratados con terapia con 40 mg de Adalimumab, semana por medio.

En pacientes con psoriasis, la concentración valle media en estado de equilibrio, fue de 5 mcg/ml durante el tratamiento con Adalimumab, semana por medio.

En los pacientes con hidrosadenitis supurativa, una dosis de 160 mg de Adalimumab en la semana 0 seguida de 40 mg de Adalimumab cada semana alcanzó concentraciones plasmáticas de Adalimumab de aproximadamente 7 a 8 mcg/ml en la semana 4. La concentración valle media en estado estable a través de Semana 12 hasta la semana 36 fue de aproximadamente 8 a 10 mcg/ml. El tratamiento con Adalimumab 40 mg cada semana.

En pacientes con uveítis una dosis de carga de 80 mg de Adalimumab en la semana 0, seguida de 40 mg de Adalimumab cada semana comenzando de la semana 1, dando lugar a concentraciones medias en estado estacionario de aproximadamente 10 mcg/ml.

El modelo farmacocinético / farmacodinámico predijeron la exposición y la eficacia del adalimumab comparado con 80 mg cada dos semanas en comparación con 40 mg cada semana (incluidos pacientes adultos con enfermedad de Crohn o Psoriasis, y adolescentes con HS, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con CD).

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). Se observó una tendencia hacia clearances aparentes mayores de Adalimumab con el aumento del peso corporal y la administración de anti-Adalimumab.

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

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 160 mg de Humira AC en la semana 0, seguida de 40 mg de Humira AC cada semana. La Semana 2 logra niveles séricos valle promedio de Adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml en la Semana 4. Los niveles valle promedio en estado de equilibrio de aproximadamente 7 µg/ml se observaron en la Semana 24 en pacientes con enfermedad de Crohn después de recibir una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira AC semana por medio.

En pacientes con colitis ulcerosa, durante el período de inducción, una dosis de carga de Humira AC de 160 mg de Humira AC en la semana 0, seguida de 40 mg de Humira AC cada semana. Adalimumab alcanza las concentraciones séricas mínimas de aproximadamente 12 mcg/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira AC en estado estacionario de niveles mínimos de aproximadamente el 8 mcg/ml.

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

Ancianos: La edad aparenta tener un mínimo efecto sobre el clearance aparente de Adalimumab. Los clearances ajustado al peso medio en pacientes de 40 a 65 años (n = 850) y ≥ 65 años (n = 287) fueron 0.33 y 0.34 L/día, respectivamente.

IE 2020-29274

Pacientes Pediátricos: Tras la administración de 24mg/m2 (hasta un máximo de 40mg) en forma subcutánea a los pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA) la concentración media en estado estacionario (valores medios ± SD) de Adalimumab en suero, fue de 5,6 ± 5,6µg/ml (102 % CV) en monoterapia con Humira AC y 10,9 ± 5,2 µg/ml (71.2% CV) en tratamiento concomitante con Metotrexato. Las concentraciones de Adalimumab en pacientes con peso <30kg que recibieron 40mg de HUMIRA AC por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o en tratamiento concomitante con Metotrexato fueron de 6,6 µg/ml y de 8,1 µg/ml respectivamente. La media en estado estacionario a través de las concentraciones séricas de Adalimumab en pacientes con peso ≥ 30kg que recibieron 40mg de HUMIRA AC por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con Metotrexato fueron de 6,6 µg/ml y de 8,1 µg/ml respectivamente. En pacientes con JIA de 2 hasta 4 años de edad con un peso < 15 kg que recibieron una dosis de 24 mg/m2, las concentraciones medias en suero de Humira AC fueron 6.0 ± 6.1 µg/ml (71.2% CV) en monoterapia y 7.9 ± 5.6 µg/mL (71.2% CV) en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con Metotrexato. En pacientes con Enfermedad de Crohn pediátrico moderado a severamente activo, en la fase abierta la dosis de inducción fue de 160/80 mg o 80/40 mg en la semana 0 y 2, respectivamente, dependiendo de la superficie corporal hasta un peso < 15 kg. En la semana 4 los sujetos fueron randomizados 1:1 a recibir una dosis estándar (40/20 mg semana de por medio) o una dosis baja (40/20 mg semana de por medio) de acuerdo a peso. Las concentraciones medias (±SD) en suero de Adalimumab 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 < 40kg (80/40 mg). Para sujetos que estaban randomizados en sus terapias, la concentración media de Adalimumab en la semana 4 fue de 15.3 ± 5.6 µg/mL en el grupo de dosis estándar y 3.5 ± 2.2 µg/mL en el grupo de dosis baja. Las concentraciones medias de Adalimumab en suero de los sujetos que continuaron recibiendo Adalimumab se mantuvieron durante las 52 semanas. En los sujetos donde se escaló la dosis de Adalimumab, la concentración media (SD) de Adalimumab en la semana 52 fue de 15.3 ± 11.4 µg/mL (40/20 mg semana de por medio) y 10.6 ± 5.6 µg/mL (20/10 mg semana de por medio).

La exposición de Humira AC en pacientes adolescentes con hidrosadenitis supurativa fue estimada usando una simulación basada en la farmacocinética de otras indicaciones pediátricas (Psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrico, y artritis relacionada con entesitis). La posología recomendada para hidrosadenitis supurativa está estimada para mantener adalimumab sérico similar al observado en pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa que reciben Humira AC 40 mg todas las semanas.

Sexo: No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo de los pacientes, luego de la administración de Humira AC.

Raza: No se presumen diferencias en el clearance de inmunoglobulinas entre diferentes razas. En estudios de fase I 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.

- FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El vial de 40 mg se haya disponible para aquellos pacientes que requieran dosis menores que la dosis total.

Artritis reumatoidea, Artritis Psoriásica, Espondilitis anquilosante, Espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante no radiográfica; nr-axialSpA): La dosis recomendada de Humira AC/Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados semana por medio en dosis única por vía subcutánea. Durante el tratamiento con Humira AC, no se sugiere continuarse con la administración de Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos u otros agentes ARME.

En la artritis reumatoidea algunos pacientes que no reciben MTX en forma concomitante pueden obtener beneficio al aumentar la dosis de Humira AC/Adalimumab a 40 mg una vez por semana u 80 mg cada dos semanas (oposición).

Artritis Idiopática Juvenil: La dosis recomendada de Humira AC para pacientes con artritis idiopática juvenil de 2 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. Si los pacientes no hayan respondido dentro de este período, se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia.

a dos semar
semana 20 a
CV) en tratar
mg de Hum
µg/ml y 10,9
s con peso ≥
ncomitante f
a 15 kg que f
% CV) Humi
En paciente
mab fue de 1
0 mg. En la se
de mantenin
radas en la se
5 ± 5.6 µg/m
s que contin
gimen semar
µg/mL (20/
farmacocinét
ática, en ferr
40 mg cada
s que reciben
de acuerdo a
no se obser
POSOLOGÍ
ondiloartritis
omatoidea, a
A] es de 40
alimumab, p
algésicos u
ios adicional
ar de 13 año
datos public
los paciente:
CBR#ANM

La dosis de Humira AC recomendada por la FDA para pacientes desde los 2 años de edad de edad con Artritis Idic Juvenil se basa en el peso corporal (Tabla 1). El metotrexato, los glucocorticoides, AINE y/o analgésicos continuarse dura tratamiento con Humira AC.

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

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

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en paciente menor a 10 Kg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza a las 12 semanas de tratamiento. Debe ser cuidadosamente considerado la continuación de la terapia en aquellos pacientes que no respondieron en ese período de tiempo. No se recomienda el uso de Humira AC en niños menores de 2 años.

Artritis relacionada con entesitis: La dosis recomendada de Humira AC en pacientes con artritis relacionada con entesitis desde los 2 años de edad es basada en el peso corporal (Tabla 2).

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

Enfermedad de Crohn: La dosis recomendada de Humira AC en pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 80 mg inicialmente el día 1 (administrados mediante 2 inyecciones de 80 mg en un día o con 1 inyección de 80 mg por día) y 40 mg los días consecutivos siguientes de 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 40 mg semana por medio. Durante el tratamiento con Humira AC se puede continuar con la administración de corticosteroides, y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo 6-Mercaptopurina y Azatioprina). Algunos pacientes que experimenten una disminución de la respuesta, se pueden beneficiar con un aumento de la dosis a 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas. Algunos pacientes quienes no hayan respondido en la cuarta semana, se pueden beneficiar con una terapia de inducción de mantenimiento continúa hasta la semana 12. La terapia continuada deberá ser cuidadosamente reevaluada en aquellos pacientes que no respondieron en este período. Durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis de corticoides podrá ser disminuida de acuerdo a las guías de la práctica clínica.

Enfermedad de Crohn pediátrico:

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

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

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de Mantenimiento
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: <ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: <ul style="list-style-type: none"> 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se podrían beneficiar de un incremento en la dosis durante los rebotes de la enfermedad o una respuesta inadecuada durante la etapa de mantenimiento:

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

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

Psoriasis: La dosis de Humira AC recomendada para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg semana por medio, siempre por vía subcutánea, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Luego de las 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada podrían beneficiarse de un incremento a 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la terapia semanal continua con Humira AC deben ser evaluados cuidadosamente en aquellos pacientes con respuesta inadecuada luego del incremento a frecuencia semanal. Si la respuesta clínica se alcanza a la frecuencia aumentada, la dosis puede ser reducida subsecuentemente a 40 mg cada dos semanas.

Estudio III de Psoriasis (Reach) comparó la eficacia y seguridad de Humira AC versus placebo en 71 pacientes con psoriasis crónica moderada a severa, y psoriasis en manos y pies. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 80 mg de Humira AC seguido de 40 mg cada semana (comenzando una semana posterior a la dosis inicial) o placebo por 16 semanas. A la semana 16, los pacientes que recibieron Humira AC alcanzaron el PGA de "limpio" o "casi limpio" en un porcentaje estadísticamente significativo, que recibieron Humira AC alcanzaron el PGA de "limpio" o "casi limpio" en un porcentaje estadísticamente significativo, que recibieron placebo (30,6% versus 4,3%, respectivamente [P=0,014]).

Psoriasis Pediátrica en Placa: La dosis recomendada para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4).

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

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrada cada 2 semanas alteradas
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrada cada 2 semanas alteradas

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser considerada cuidadosamente en pacientes con psoriasis en placa. Durante este periodo de tiempo. Si está indicado el retratamiento con Humira AC, la orientación de arriba de la dosis debe ser seguida. No hay un uso relevante de Humira AC en niños de menos de 4 años en esta indicación. La dosis debe ser seleccionada basado en el peso de los pacientes.

Estudio Clínico Psoriasis Pediátrica en Placa: La eficacia de Humira AC fue evaluada en un estudio controlado con placebo y aleatorizado en 114 pacientes pediátricos desde 4 años de edad con psoriasis en placa crónica severa (definido por PGA ≥ 3 o >10% compromiso BSA con lesiones gruesas o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con compromiso facial, genital y manos/pies). Los pacientes fueron inadecuadamente controlados con terapia tópica y helioterapia o fototerapia. Los pacientes recibieron Humira AC 0,8mg/kg cada dos semanas (hasta 40 mg), 0,4 mg/kg cada dos semanas (hasta 20 mg), o metotrexato 0,1-0,4 mg/kg semanal (hasta 25 mg). A la semana 16, más pacientes con Humira AC 0,8 mg/kg tuvieron respuestas positivas de eficacia (ejercicio de actividad) que aquellos que recibieron metotrexato.

Colitis ulcerosa: La dosis de inducción recomendada de Humira AC para pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (administrados mediante 2 inyecciones de 80 mg en un día o con 1 inyección de 160 mg durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada de mantenimiento es de 80 mg cada dos semanas administrada mediante inyección subcutánea.

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 incremento en la dosis a 80 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas con Humira AC no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Hidrosadenitis supurativa: El régimen recomendado de dosificación de Humira AC para pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente en el Día 1 (administrados mediante 2 inyecciones de 80 mg en un día o con 1 inyección de 160 mg durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas más tarde en el día 15 (administrado con una inyección de 80 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los antiinflamatorios pueden continuarse durante el tratamiento con Humira AC si es necesario. En el caso de necesitar interferir con el tratamiento, Humira AC puede ser administrado.

IP-2020-29274

DECBR#AN

puede ser reintroducido. En los pacientes sin ningún beneficio después de 12 semanas de tratamiento continuada de
reconsiderada.

Enfermedad de Behcet Intestinal: la dosis inicial de Humira AC en pacientes adultos con Enfermedad de B...
subcutáneos. La dosis inicial debe ser seguida por una dosis de Humira AC subcutánea de 80mg 2 sema...
semanas de la dosis inicial, la dosis es de 40mg de Humira AC subcutánea cada 2 semanas.

Uveítis no infecciosa: La dosis de inicio recomendada para pacientes adultos es de 80 mg, seguido de 40...
comenzando una semana después de la dosis inicial. Humira AC puede ser usado sólo o en combinación co...
agentes inmunomoduladores no biológicos. La seguridad y eficacia de Humira AC se evaluó en dos estudi...
controlados con placebo (UV Estudio I (M10-877) y el Estudio UV II (M10-880.)

Hidrosadenitis supurativa adolescente: No hay estudios clínicos con Humira AC en pacientes adolescente...
La posología de Humira AC en estos pacientes ha sido determinada desde un modelo farmacocinético y u...
La dosis recomendada de Humira AC en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 añ...
30 Kg, es 80 mg en el día 1, seguida por 40 mg vía inyección subcutánea cada dos semanas empezando e...
En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada, se puede considerar un incremento de dosis d...
80 mg cada dos semanas.

Los antibióticos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira AC si es necesario. Se recomienda...
antiséptico tópico en sus lesiones de hidrosadenitis supurativa diariamente durante el tratamiento con...

En los pacientes sin ningún beneficio después de 12 semanas de tratamiento, la terapia continua debe se...

En caso de interrupción del tratamiento, Humira AC puede volver a indicarse si se lo considera adecuado.

Debe evaluarse periódicamente el beneficio y el riesgo de un tratamiento prolongado a largo plazo.

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

Uveítis pediátrica : La dosis recomendada de Humira para pacientes pediátricos de 2 años de edad y may...
infecciosa, está basada en el peso corporal (Tabla 5) . Humira es administrado vía inyección subcutánea. B...
experiencia en el tratamiento con Humira sin tratamiento concomitante con Metotrexato.

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

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

Cuando se inicie la terapia con Humira, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes...
≥30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles so...
en niños menores de 6 años.

No existe ningún uso relevante de Humira en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo de un tratamiento prolongado a largo plazo.

No existe ningún uso relevante de Humira en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo de un tratamiento prolongado a largo plazo.

Preparación de Humira AC/Adalimumab: Humira AC/Adalimumab debe ser empleado bajo la guía y se...
pacientes podrán autoaplicarse la inyección si su médico determina su conveniencia, siempre bajo se...
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 apl...
lesionada, enrojecida o endurecida.

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

IF-2020-292745

Humira AC/Adalimumab no deberá mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco ampolla. Todo producto no usado o material de desecho deberá ser descartado de acuerdo con los requisitos locales vigentes.

Uso pediátrico: Humira AC no ha sido estudiado en niños menores de 2 años de edad por lo cual los datos disponibles son limitados. Igual que el tratamiento con Humira AC en niños con peso <15 kg. La seguridad y eficacia de Humira AC en pacientes pediátricos con indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil, artritis relacionada con entesitis, enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis e hidrosadenitis supurativa adolescente no ha sido establecida.

Uso geriátrico: Del número total de sujetos en estudios clínicos de tratamiento con Humira AC, el 9.5% tenía 65 años y más, mientras que aproximadamente el 2,0% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos sujetos y sujetos jóvenes. No es necesario ajustar la dosis que se necesita para esta población. **CONTRAINDICACIONES**

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

ADVERTENCIAS

Infecciones: Con el empleo de antagonistas del FNT, incluyendo Humira AC/Adalimumab, se ha informado de infecciones producidas por bacterias, micobacterias, micosis invasivas (histoplasmosis, aspergilosis, coccidioideomicosis, diseminada 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 observadas en estudios clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han informado hospitalizaciones y 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 haberles predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira AC/Adalimumab no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones crónicas 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, blastomicosis, se deberán evaluar los riesgos contra los beneficios del tratamiento con Humira AC, antes de comenzar el mismo. (Ver Advertencias 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 AC/Adalimumab.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben Humira AC/Adalimumab deberán ser estrechamente vigiliados. deberá llevarse a cabo una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira AC/Adalimumab deberá suspenderse si el 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 AC/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 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 reciben 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 AC/Adalimumab deberá interrumpirse e iniciarse tratamiento antiviral y de sostén.

Episodios Neurológicos: En casos aislados, los antagonistas del FNT, incluido Humira AC/Adalimumab, se han asociado con exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante a nivel del sistema 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 AC/Adalimumab a pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición. Se debe considerar la discontinuación de Humira AC ante la aparición de alguno de estos trastornos. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y desórdenes desmielinizantes centrales. Una evaluación neurológica debe ser realizada antes del inicio de la terapia con Humira AC en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para detectar desórdenes preexistentes.

IF-2020-29274343-APN-DECBR#ANN

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 reumatoide de larga duración y actividad inflamatoria, lo cual complica la estimación del riesgo. Durante los estudios abiertos, a largo plazo, realizados con Humira AC/Adalimumab, la incidencia global de procesos malignos fue similar a la que cabría esperar para una población de igual edad, se trata con antagonistas del FNT no puede ser excluido. 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 noHodgkin. 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 AC. 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 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 AC/Adalimumab al desarrollar neoplasias durante el mismo. Por lo tanto deberá observarse precaución al considerar el tratamiento con Humira AC/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 AC. 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.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con Adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que están en mayor riesgo de displasia o de Carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con larga data de colitis ulcerosa o de colangitis esclerosante primaria), o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon deben ser examinados a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo de su enfermedad para la detección de displasia. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales.

PRECAUCIONES

Alergia: Las reacciones alérgicas serias asociadas con Humira AC/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 AC. 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: La tuberculosis, incluida la reactivación y el inicio de tuberculosis han sido informadas en pacientes que reciben tratamiento con Humira AC. Los reportes incluyen casos de afectación pulmonar y extrapulmonar (por ejemplo, tuberculosis diseminada). Antes de iniciar el tratamiento con Humira AC/Adalimumab, todos los pacientes deberán evaluarse para detectar posible infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debería incluir una evaluación clínica detallada de la historia del paciente sobre tuberculosis, y/o la exposición previa a personas con tuberculosis activa y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (por ejemplo, la radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina) en acuerdo con las recomendaciones locales. Se deberá iniciar el tratamiento de infecciones tuberculosas latentes antes de comenzar la terapia con Humira AC. 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 hubiere 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. Si se diagnostica una tuberculosis activa, el tratamiento con Humira AC no debe ser iniciado. Si se detecta una tuberculosis latente, antes de iniciar tratamiento con Humira AC se debe iniciar un tratamiento profiláctico anti-tuberculoso apropiado de acuerdo con las regulaciones locales. El uso de tratamiento profiláctico contra la tuberculosis también debe

ser considerado antes de la iniciación de Humira AC en pacientes con varios factores de riesgo o riesgo significativo para tuberculosis, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no puede confirmarse un curso adecuado de tratamiento. La decisión de iniciar tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe hacer luego de tener en cuenta tanto el riesgo de la infección tuberculosa, como así también de la terapia en sí misma. Si es necesario, debe recurrir a una consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis. El tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira AC/Adalimumab. A pesar de que el tratamiento profiláctico de la tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes tratados con Humira AC. También en pacientes tratados con Humira AC, con resultados negativos en las pruebas de detección de infección tuberculosa latente, desarrollaron tuberculosis activa, y algunos pacientes que habían recibido previamente tratamiento exitoso para tuberculosis activa o para tuberculosis latente, desarrollaron nuevamente una tuberculosis activa mientras eran tratados con agentes bloqueantes del TNF. Los pacientes que reciben Humira AC 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. Los pacientes deberán ser instruidos para que acudan al médico si advirtieran signos / síntomas sugestivos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, consunción / pérdida de peso febrícula) que ocurran durante o después del tratamiento con Humira AC.

Otras Infecciones Oportunistas: Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas, en pacientes que recibían Humira AC. 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, coccidioideomicosis, 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 histoplasmósica 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 que 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 bloqueantes del FNT- α . Los eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) han sido reportados con Humira AC. La relación causal de estos reportes con Humira AC 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 AC. Se deberá considerar la discontinuación de la terapéutica con Humira AC en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Uso con Anakinra*¹ 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 AC 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 AC/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 Tectoras y células NK, monocitos / macrófagos y neutrófilos.

IF-2020-29274543-APN-DEC/BR/ANMAT

Nota: Este producto no se comercializa en Argentina

Vacunas: Los pacientes en tratamiento con Humira AC/Adalimumab pueden recibir vacunas concomitantemente, excepto vacunas vivas. No existen datos disponibles de una transmisión secundaria de infección por vacunas de virus vivos en pacientes tratados con Humira AC/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 AC. Los pacientes pueden recibir vacunas concomitantes con Humira AC, 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 AC/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 informó de casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que recibían Humira AC/Adalimumab, por lo que Humira AC/Adalimumab

deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y siempre bajo estricto monitoreo médico. El tratamiento con Humira AC/Adalimumab deberá ser discontinuado en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la ICC.

Procesos Autoinmunes: El tratamiento con Humira AC/Adalimumab puede provocar la formación de autoanticuerpos. El impacto a largo plazo con Humira AC/Adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes se desconoce. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira AC/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 AC. 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 AC 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 AC.

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 AC no empeora tampoco causa estenosis.

Datos Preclínicos de Seguridad: Los datos preclínicos de los estudios de toxicidad con dosis únicas, de toxicidad con dosis repetidas y 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.

Embarazo:

Un gran número (aproximadamente 2100) de embarazos recolectados prospectivamente expuestos a adalimumab que resultaron en nacimientos vivos con resultados conocidos, incluidos más de 1500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformaciones en el recién nacido.

Se realizó un estudio de toxicidad perinatal embrio fetal en monos cynomolgus con dosis de hasta 100 mg/kg (373 veces el ABC humano cuando se usa 40 mg SC) que reveló no evidencia de daño al feto debido a adalimumab. En una cohorte prospectiva de registro de embarazadas, fueron enroladas 257 mujeres con Artritis Reumatoidea (AR) y Enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al momento del parto durante el primer trimestre (grupo expuesto a adalimumab) y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con Adalimumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los riesgos para el objetivo primario que era malformaciones fetales mayores (Odds Ratio ajustado 0.1, 95% IC 0.34, 2.05) así como tampoco hubo diferencias para los objetivos secundarios incluyendo defectos menores, aborto espontáneo, nacimiento pre-termino, bajo peso al nacer, e infecciones oportunistas o serias. No hubo partos de fetos muertos ni malignidades reportadas. A pesar de que el registro tiene limitaciones metodológicas, los datos muestran que no hubo incremento de resultados adversos en el embarazo en mujeres con AR o EC tratadas con adalimumab en comparación con las no tratadas. Además, los datos de vigilancia posterior a la comercialización no establecen la presencia de un riesgo asociado a las drogas.

Adalimumab podría atravesar la placenta hacia el suero de infantes cuyas madres hayan recibido adalimumab en el embarazo. Consecuentemente, estos niños podrían tener un incremento de riesgo de infección. La administración de vacunas (por ejemplo

vacuna BCG) a los in-fantes expuestos a adalimumab intra útero no está recomendada hasta los 5 meses posteriores a la última dc adalimumab.

En un estudio de toxicidad del desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogeni No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad posnatal de Adalimumab.

Debido a su inhibición de TNF α , el Adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar la respuesta inmune normal en el nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.

Se recomienda encarecidamente a las mujeres de edad fértil que utilicen anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y cont su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Humira.

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

Lactancia: La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche matern concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel s materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. I prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, Humira puede usarse durante la lacta

Empleo en Pediatría: La seguridad y eficacia de Adalimumab en pacientes pediátricos no ha sido estudiada en otras enfermedades dist de la Artritis Idiopática Juvenil y la enfermedad de Crohn pediátrica. Humira AC no ha sido estudiado en niños menores de 2 años.

La seguridad de Humira AC en pacientes pediátricos fue generalmente similar a la observada en adultos, con ciertas excepciones Reacciones Adversas).

Empleo en Geriatría: De la cantidad total de sujetos estudiados en los estudios clínicos llevados a cabo con Humira AC/Adalimuma 9.5% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias glob respecto de la eficacia entre estos pacientes y los pacientes jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en esta población. Debido a la m. incidencia de infecciones en la población geriátrica en general, se recomienda precaución cuando se trate a los ancianos.

Efectos sobre la Habilidad para Conducir y Manejar Maquinarias: La influencia de Humira sobre la capacidad para conducir y uti máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Humira.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos: Humira /Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en estudios controlados y abiertos de hasta 60 meses de duraci o más. Estos estudios incluyeron pacientes con artritis reumatoidea de larga y corta antigüedad, así como pacientes con artritis idiopáti juvenil, artritis relacionada con entesitis, artritis psoriásica, espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial i radiográfica - nr-axialSpA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa psoriasis e hidrosadenitis supurativa y uveítis.

Los datos de la Tabla 4 están basados en estudios pivotaes controlados comprendiendo 6089 pacientes que recibieron placebo comparador activo durante el período controlado. La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a event adversos durante el segmento doble ciego y controlado de los estudios pivotaes fue 5,9 % para los que recibieron Humira AC y 5,3 % c los pacientes del grupo control. Es de esperar que aproximadamente el 13 % de los pacientes manifestará reacciones en el sitio de inyección, basado en uno de los eventos adversos más comunes con Humira /Adalimumab en estudios clínicos controlados. Los event adversos, tanto clínicos como de laboratorio, por lo menos posiblemente relacionados con el Adalimumab, se detallan por sistem orgánico y frecuencia (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; y raros $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ en I- tabla que figura a continuación. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las distintas indicaciones. En la columna de Sistem Orgánico aparece un asterisco (*) si se proporciona información más detallada en IP-2020-09374943 a: N-110787-Adalimumab. 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 resp- neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones inte- dos blandos (incluyendo par- celullitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infe- ciones de oído, infecciones (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproc (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incl pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones,
	Poco común	Tuberculosis e infecciones oportunistas (incluyendo coqueluche, coccidioidomicosis, histoplasma infección por mycobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo me- 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 car- de células escamosas)
	Poco Común	Linfoma**, neoplasmas de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasma de pu- neoplasma tiroideo), melanoma**.
Trastornos hemolinfáticos*	Muy Común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis

Tabla 1 - Efectos indeseables en estudios clínicos

Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
	Poco común	Púrpura trombocitopénica Idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos Inmunológicos*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos metabólico-nutricionales	Muy Común	Lípidos aumentados
	Común	Hipokalemia, ácido úrico aumentado, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hipergluc- 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 de la boca seca	
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial	
Trastornos Hepatobiliares*	Muy Común	Enzimas hepáticas elevadas	
	Poco Común	Esteatosis hepática, colelitiasis y colecistitis, hiperbilirrubinemia	
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy Común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)	
	Común	Prurito, urticaria, contusión (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicofagia, 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 activado prolongado), pruebas de autoanticuerpo positiva (incluyendo anticuerpo ADN de doble cadena y lactato deshidrogenasa plasmática aumentada)	
Lesiones e intoxicación*	Común	Cicatrización alterada	

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

** Incluye estudios de extensión, abiertos.

Enfermedad Intestinal de Behcet: El perfil de seguridad en el estudio Japonés de Enfermedad de Behcet Intestinal fue similar al perfil de seguridad establecido a lo largo de las indicaciones de Humira AC.

Hidrosadenitis supurativa: El perfil de seguridad para los pacientes con hidrosadenitis supurativa tratados con Humira AC semanal coherente con el perfil de seguridad conocido de Humira AC.

Uveítis no infecciosa: El perfil de seguridad para pacientes con uveítis no infecciosa, tratados con Humira AC, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira AC.

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 12,9% de los pacientes tratados con Humira / Adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la aplicación (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor, inflamación) en comparación con el 7,2 % de los pacientes que recibieron el agente control. La mayoría de estas reacciones locales 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 1.51 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira/Adalimumab y de 1.47 por paciente/año en el grupo que recibió el agente control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente / año en los pacientes que recibieron Humira/Adalimumab y de 0.03 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 asociaciones

extrapulmonares) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carini*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: Durante las partes controladas de estudios pivotaes con Humira/Adalimumab en adultos de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severa, espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA), enfermedad de Crohn, ulcerosa, Hidrosadenitis supurativa y psoriasis se observaron neoplasias no linfomas, y cáncer de piel no melanoma. El índice (intervalo de confianza del 95%) de 6.1 (3.8, 9.9) por 1000 pacientes-año entre 5041 pacientes tratados con Humira/Adalimumab versus un índice de 6.9 (3.7, 12.7) por 1000 pacientes-año entre 3194 pacientes tratados con el agente control (la duración promedio de tratamiento fue de 4.0 meses para Humira/Adalimumab y de 3.9 meses para los que recibieron el agente control).

El índice (intervalo de confianza del 95%) del cáncer de piel no melanoma fue de 9.0 (6.1, 13.3) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con Humira/Adalimumab y de 3.4 (1.4, 8.2) por 1000 pacientes-año entre los pacientes que recibieron el agente control. De las neoplasias de piel, los carcinomas de células escamosas se observaron con índices de 2.5 (1.2, 5.3) por 1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95%) entre los pacientes tratados con Humira, y de 0.7 (0.1, 4.9) por 1000 pacientes-año entre los que recibieron el agente control. El índice (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0.7 (0.2, 2.9) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con Humira/Adalimumab y de 0.7 (0.1, 4.9) 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 de piel no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 pacientes-año. El índice observado de linfomas es de aproximadamente 0.7 por 1000 pacientes-año y el índice observado de neoplasias de piel no melanoma es de aproximadamente 9.7 por 1000 pacientes-año y el índice observado de linfomas es de aproximadamente 0.7 por 1000 pacientes-año. La mediana de duración de estos estudios es de aproximadamente 3.4 años e incluyó 6008 pacientes que fueron tratados con Humira/Adalimumab durante por lo menos 1 año o que desarrollaron neoplasias dentro del año de haber iniciado el tratamiento, lo que representa más de 25446 pacientes-años de tratamiento. No se observaron tumores en 249 pacientes de 2 años de exposición a una exposición de 655,6 pacientes/año durante los ensayos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA). No se observaron enfermedades malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 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 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 anti-CCP2 positivos informaron de títulos positivos en la semana 24. Dos de los 3989 pacientes tratados con Humira/Adalimumab durante los estudios llevados a cabo en AR, AP y EA desarrollaron signos clínicos sugestivos de un síndrome de tipo lúpico de nuevo inicio. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente desarrolló nefritis lúpica ni síntomas de síndrome de Sjögren. Se desconoce el efecto del tratamiento prolongado con Humira AC/Adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Nuevo comienzo y Empeoramiento: Se han informado la aparición de casos de psoriasis de nuevo comienzo, incluye psoriasis pustulosa y psoriasis palmo-plantar, y casos de empeoramiento de la psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores de FNT, entre ellos Humira AC/Adalimumab. Muchos de estos pacientes recibían inmunosupresores concomitantes (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 reiniciar otro bloqueador del FNT. Deberá considerarse la suspensión de Humira AC/Adalimumab en casos severos de psoriasis 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 período de control de entre 4 y 104 semanas se produjeron elevaciones de las enzimas hepáticas en el 3,7% de los pacientes tratados con HUMIRA y 1.6% de los pacientes del grupo control. Como mucho, algunos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que causan elevación de las enzimas hepáticas (por ejemplo, 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 período de control que van desde 4 hasta 52 semana, la elevación de ALT $\geq 3 \times$ LSN se observó 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 con 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 enfermedad de Crohn con un período de control con una duración de 1 a 52 semanas, aumentos de la ALT $\geq 3 \times$ LSN se observaron en el 1,0% 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 y 40 mg en los días 1 y 15, respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas), en pacientes con enfermedad de Crohn con un período de control con una duración de 1 a 52 semanas, aumentos de la ALT $\geq 3 \times$ LSN se observaron en el 1,0% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1,0% del grupo control.

40 mg cada dos semanas), en pacientes con psoriasis en placa con control de una duración del período que va desde 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN se produjo en el 1,8% de los pacientes tratados con HUMIRA y el 1,8% del grupo control.

En los ensayos controlados de Humira (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en pacientes con hidrosadenitis supurativa con una duración período de control que van desde 12 a 16 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN se produjeron en el 0,3% de los pacientes tratados con Humira y el 0,6% de los pacientes tratados con control.

En la fase 3 de ensayos controlados con HUMIRA (40 mg cada dos semanas), en pacientes con espondiloartritis axial (Espor Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN se produjo en 2,1% de los pacientes tratados con HUMIRA y versus 0.8% del grupo control. En el ensayo de AII, 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 que 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, de los cuales 4 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 hepatitis 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 ≥ 3 en ULN ocurrieron en el 6,1% de los pacientes tratados con Humira y 1,3% de los pacientes control. En la mayoría de los aumentos de la ALT se produjeron con el uso concomitante de metotrexato. No hubo aumentos de la ALT ≥ 3 x ULN en el ensayo de Fase 3 de Humira en pacientes de 2 a <4 años de edad.

En los últimos ensayos de Humira (dosis iniciales de 80 mg a la semana 0, seguido de 40 mg semana por semana, comenzando a la semana 1), en pacientes con uveítis, con una exposición de 185,4 y 119,8 PYs en tratados con Humira y pacientes control respectivamente. Elevaciones de ALT ≥ 3 x ULN ocurrieron en 2,4% de los pacientes tratados con Humira y 2,4% de los pacientes control.

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 pivotaes, 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 0.6% cuando el Adalimumab se utilizó como agregado al Metotrexato. En pacientes con artritis psoriásica, los anticuerpos contra Adalimumab fueron identificados en 38/370 (10%) tratados con Adalimumab. En pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 13.5% (24/177 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 7/204 pacientes (2.6%) tratados con Adalimumab. En 1/20 (5.0%) de pacientes con Enfermedad de Behcet Intestinal. En pacientes con Colitis Ulcerosa de moderada a severamente activa, la tasa de desarrollo de anticuerpos antidroga en pacientes tratados con Adalimumab fue de un 5,0 %.

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% tratado con Adalimumab como monoterapia. 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%. En pacientes con uveítis no infecciosa, anticuerpos antiadalimumab fueron identificados en 4,8% (12/249) de los pacientes tratados con Adalimumab.

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 AC/Adalimumab. Debido a que estos eventos fueron informados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de ocurrencia de estos eventos o establecer la relación causa/efecto a la exposición a Humira AC/Adalimumab.

Reacciones adversas adicionales originadas en vigilancia post-marketing y en estudios clínicos

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, comienzo o empeoramiento de la ya existente (Inclusión plantar), Eritema Multiforme, Alopecia, <i>Reacción cutánea</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome simil Lupus.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación Intestinal
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica) y 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 Mielocítica Aguda (MEL) y Carcinoma de células Merkel (carcinoma de células neuroendócrino de la piel).
Desórdenes sistémicos y reacciones en el sitio de inyección	Pirexia.

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

** ** Que ocurre en pacientes que reciben un antagonista de TNF que incluye a Humira

SOBREDOSIS

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de Humira AC*/Adalimumab en seres humanos. No se observó una dosis limitante de Humira AC*/Adalimumab durante los estudios clínicos que utilizaron Humira AC*/Adalimumab. En los estudios clínicos se administró hasta 10 mg/kg IV sin evidencia de toxicidad dosis-limitante. En caso de sobredosificación, se recomienda al paciente detectar posibles signos o síntomas de reacciones adversas e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático cuando sea necesario. 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 / 4654-6649. Optativamente en Uruguay: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Hospital de Clínicas. Avda. Italia 1777. Tel. *172

En Uruguay: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Hospital de Clínicas. Avda. Italia 1777. Tel. *172 Montevideo - Uruguay. **PRESENTACIÓN**

Humira AC 80 mg/0.8 ml – Envase que contiene un blister con una jeringa prellenada y un apósito con alcohol.
Humira AC 80 mg/0.8 ml – Envase que contiene un blister con una lapicera prellenada para autoaplicación y un apósito con alcohol.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura entre 2°C y 8°C (en heladera) y guardar la jeringa o frasco-ampolla en el envase original. 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

Jeringa Prellenada / Humira AC PEN: Elaborado, Envasado y Acondicionado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Alemania. Importado y Distribuido por: AbbVie S. A. - Ing. E. Butty 240 piso 13 (1001) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50824 - Directora Técnica: María Alejandra Blanc - Farmacéutica. Venta bajo receta arch. N° 2020-29274543-AR

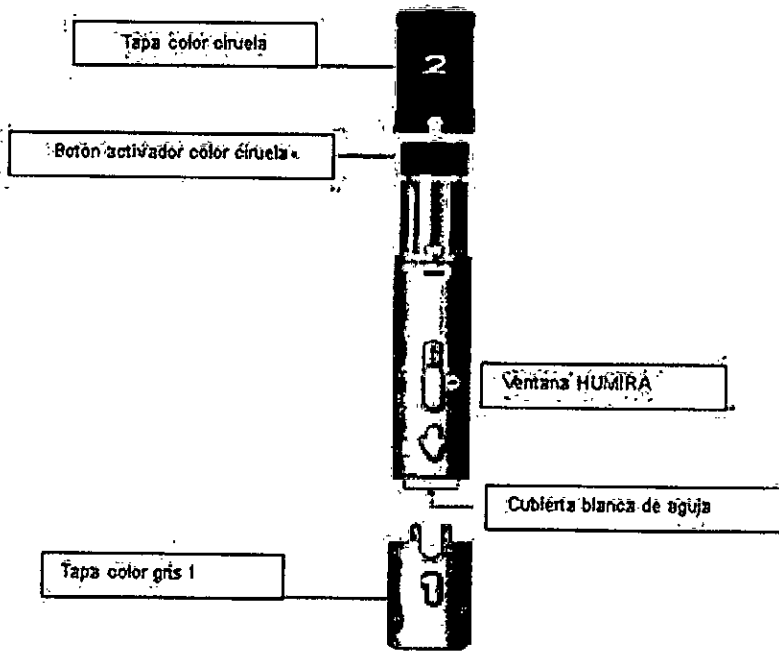
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA DE UN PROFESIONAL DE LA SALUD. #ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE LA APLICACIÓN DE HUMIRA AC PEN

HUMIRA AC PEN

ADALIMUMAB

80 mg/0,8 ml en lapicera prellenada para utilizar una sola vez - Venta Bajo Receta Archivada - Industria AL



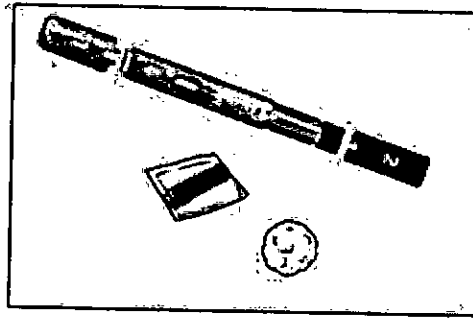
Preparación / Administración de Humira AC PEN/Adalimumab: Humira AC/Adalimumab debe ser empleado bajo supervisión de un médico. Los pacientes podrán autoaplicarse la inyección si su médico determina su conveniencia, siempre y cuando el médico lo determine en el seguimiento clínico según sea necesario,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

Organización de la inyección

- Encuentre una superficie plana y limpia
- No utilizar si los sellos de arriba y de abajo del envase están rotos o no están presentes. Comuníquese con su médico si los sellos están rotos.
- Tome una bandeja de dosis que contiene Humira AC PEN de la heladera. Esperar 15-30 minutos antes de usarlo después de haberlo retirado de la heladera. No utilice la lapicera si ha estado congelada o si ha sido olvidada a la exposición directa a la luz solar.

Ud. necesitará los siguientes elementos para cada dosis:

- 1 Humira AC PEN
- 1 apósito con alcohol (torunda)
- 1 trozo de algodón o trozo de gasa (no incluida en el envase de Humira AC)



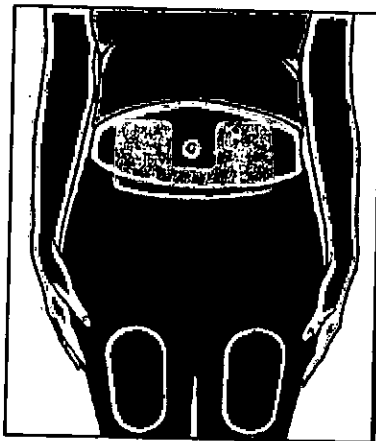
Si Ud. no cuenta con algunos de estos elementos que necesita para aplicarse la inyección a sí mismo, llame a su farmacéutico. Únicamente los elementos que se suministran en su envase de Humira AC PEN.

- Verifique y asegúrese de que el nombre Humira AC aparezca en la bandeja con la dosis y en el rótulo de Humira AC PEN.
- Verifique la fecha de vencimiento en el rótulo de la bandeja con la dosis y en el rótulo de Humira AC PEN. Asegúrese de que el producto no está vencido. No utilice Humira AC PEN si está vencido.
- Tenga un recipiente especial para elementos filosos (a prueba de pinchaduras), para descartar la Lápida.

Para su protección, es importante que Ud. siga estas instrucciones.

1) Elegir y preparar el lugar de la inyección

- Lávese bien las manos
- Elija un lugar en el frente de sus muslos o en el área del estómago (abdomen). Si elige su abdomen, debe elegir una zona de 5



- Elija un lugar diferente cada vez que se aplique una inyección. Cada inyección nueva debe aplicarse por lo menos 5 cm del lugar que haya utilizado anteriormente. Nunca inyecte en áreas en las que la piel esté sensible, magullada, roja, o donde tenga cicatrices o estrías.
- Puede ayudarse tomando nota del lugar en el que se aplicó la inyección.
- Algunos pacientes encuentran útil aplicar un envase plástico refrigerante sobre el sitio de inyección elegido unos minutos antes de limpiar la piel con alcohol. Esto puede ayudar a disminuir la sensación de inyección.
- Limpie el área en la que inyectará Humira AC con un apósito con alcohol (torunda), con movimientos circulares que esta área nuevamente hasta que esté listo para aplicar la inyección. Esperar que el alcohol se evapore completamente antes de aplicar.

2) ¿Cómo preparar su dosis de Humira AC inyectable con Humira AC PEN?

- Sostenga Humira AC PEN con la tapa gris apuntando hacia arriba. Verifique la solución a través de las ventanas de Humira AC PEN. #ANMAT

IF-2020-29274543-AR

Lapicera para asegurarse de que el líquido es claro e incoloro. No utilice Humira AC PEN si el líquido está turbio o decolorado o si contiene partículas. No utilizar si está congelado.

- Dé vuelta la Lapicera y sosténgala con la tapa gris hacia abajo. Verificar que la cantidad de líquido en la Lapicera es la misma o cercana a la línea de llenado que se observa a través de la ventana. La línea de llenado representa una dosis completa de producto. La línea de arriba del líquido puede parecer curva. Si Humira AC PEN no tiene la cantidad completa de líquido, no debe utilizarse.
- No dejar caer ni romper HUMIRA AC PEN, dado que contiene una jeringa de vidrio.

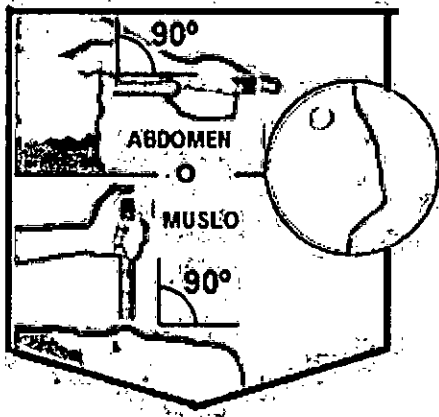
3) Injectar Humira AC

Sostenga la Lapicera de modo que se observe la ventana.

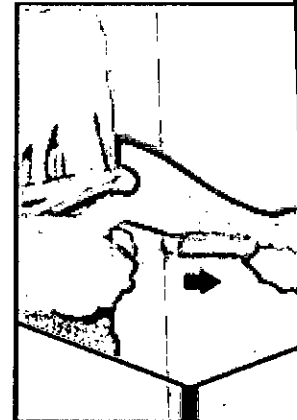
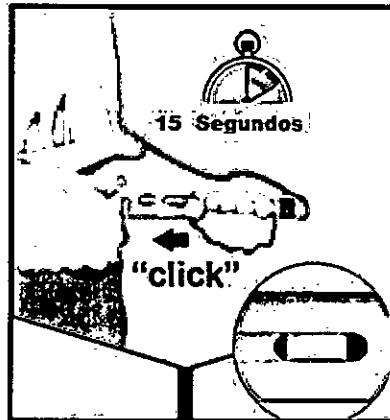
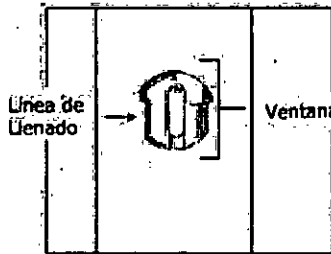


Con su mano libre, prepare cuidadosamente una zona del área de piel limpia en el lugar de la inyección. Sólo remover las tapas de la jeringa inmediatamente antes de la inyección. Sostener el extremo gris de la jeringa con una mano. Colocar la mano en la mitad del dispositivo de modo de cubrir la tapa gris (la tapa color ciruela). Sostener la lapicera con la tapa gris (1) apuntando hacia arriba. Remover la tapa gris (1) tirando de ella (no girar). Controlar que el pequeño cobercillo de la aguja haya salido de la tapa. No tocar la aguja; la cubierta blanca de la aguja puede ser vista.

Ubique el extremo blanco de la lapicera en posición horizontal (formando un ángulo de 90°) y en forma plana contra el área de piel limpia, de modo que pueda verse la Ventana con el líquido. La presencia de una o más burbujas en la ventana es normal. Ubique la Lapicera de modo que la aguja se encuentre en los dedos que están sosteniendo la lapicera levantada.



Retire la tapa de seguridad de color rojo. Para quitar la tapa, tire; no desfavor, observe que la Lapicera e stá ac- circuela y que apretando el botón que mento de la jeringa. No apriete el bo- AC. No vuelva a colocar la tapa color salida del medicamento de la jeringa.



- circuela (2) para exponer la circuela del e enrosque. Humira AC PE para usar. Por después de retirar la seguridad co encuentra bajo la misma el medicatór que Ud. esté listo para in Humira circuela (2 lapicera ya que puede pr
- Con su dedo índice, botón color c para comenzar la inyección. También puede u su pulgar para apretar el botón color circuela comenzar la inyección. No tape la ver Ud. escuchará un fuerte clic cuando presio botón, lo que significa que el trozo de la inye Continúe presionando el botón y con sosteniendo la Lapicera contra la piel llevar hasta que haya inyección del medicam Esto puede tomar 15 segundos. Puede senti sensación de quemazón o chazo cuando medicamento es inyectado.

Ud. sabrá que la inyección está finalizado cuando la ventana deje de moverse.

Cuando finalice la inyección, retire la Lapicera de la piel. Asegurarse de retirarla a un ángulo de 90 grados con el que fue aplicada. La tapa blanca de la aguja se desplazará hasta la punta de la aguja.

Presione con un trozo de gasa limpia y seca sobre el sitio de la inyección y manténgalo por 10 segundos. No frote el sitio de inyección. Usted puede tener una ligera hinchazón o sangrado. Esto es normal. Puede aplicar una compresa plástica refrigerante o una toalla húmeda sobre la piel durante 10 minutos. Informe a su médico si el dolor se prolonga.

Descarte la Lapicera inmediatamente. La coloración blanca de la aguja se utiliza para evitar el contacto con la aguja.

Los sitios de autoaplicación 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.

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser descartado en forma apropiada.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-29274543-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 30 de Abril de:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO 80

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 23:57:39 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.30 23:58:32 -03:00

PCL XL error

Warning: IllegalMediaSize