



DISPOSICIÓN Nº

9 5 4 2

BUENOS AIRES, 12 NOV 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-014668-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HUMIRA- HUMIRA PEN/ ADALIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 50.824.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92 Y la Disposición Nº 5904/96.

Que a fojas 390 a 391 y 392 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación



DISPOSICIÓN N° 9 5 4 2

y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada HUMIRA- HUMIRA PEN/ ADALIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 50.824, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan a fojas 308 a 322, 327 a 341 y 346 a 360 para prospectos y a fojas 323 a 326, 342 a 345 y 361 a 364 para información para el paciente; desglosándose los correspondientes a fojas 308 a 322 y 323 a 326, respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.824 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición



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

DISPOSICIÓN N° **9 5 4 2**

conjuntamente con los prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-014668-14-6

DISPOSICIÓN N° **9 5 4 2**

U
NR


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición **9.542** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.824 y de acuerdo a lo solicitado por la firma **ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.**, del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:


Nombre comercial/ Genérico/s: HUMIRA-HUMIRA PEN/ ADALIMUMAB.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

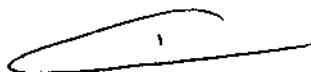
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2400/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000872-03-08

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición n° 4584/13	A fojas 308 a 322, 327 a 341 y 346 a 360; desglosándose los correspondientes a fojas 308 a 322.
INFORMACION PARA EL PACIENTE	-----	A fojas 323 a 326, 342 a 345 y 361 a 364; desglosándose los correspondientes a fojas 323 a 326.

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







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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.824 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....**12 NOV 2015**

Expediente N° 1-47-0000-014668-14-6

DISPOSICION N° **9 5 4 2**

U

NR


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



9542



02 NOV 2015

PROYECTO DE PROSPECTO

HUMIRA™ / HUMIRA PEN

LISTA N°: 3799/4339

ADALIMUMAB

Solución para inyección en jeringa prellenada / Solución para inyección en Lapicera prellenada - Venta Bajo Receta Archivada - Industria Alemana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVACada 0,8 ml contienen 40 mg de Adalimumab. Excipientes: cloruro de sodio, monofosfato sódico dihidratado, difosfato sódico dihidratado, citrato de sodio, ácido cítrico monohidratado, manitol; polisorbato 80, **hidróxido de sodio según sea necesario (para ajuste de pH)** y agua para inyección, c. s.ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT).

INDICACIONES**Artritis reumatoidea:** Humira™/Adalimumab está indicado para la reducción de los signos y síntomas, induciendo una importante respuesta clínica y aún la remisión clínica, inhibiendo la progresión del daño estructural y mejorando la capacidad funcional en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa.

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

Artritis Idiopática Juvenil (AIJ): Humira, está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa en niños y adolescentes de más de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta insuficiente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME). Humira puede administrarse combinado o en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando no fuere posible continuar con el tratamiento con metotrexato.**Artritis psoriásica:** Humira™/Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Humira ha demostrado reducir el grado de progresión del daño articular periférico evaluado mediante rayos X, en pacientes con subtipo poliarticular simétrico de la enfermedad, así como también mejorar la capacidad funcional. Humira™/Adalimumab puede administrarse en monoterapia o en combinación con agentes ARME.**Espondilitis Anquilosante:** Humira / Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con Espondilitis Anquilosante (EA) activa que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional**Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA):** Humira 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 logra dentro de las 12 semanas de tratamiento. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en aquel paciente que no haya respondido dentro de dicho período

Enfermedad de Crohn: Reduce los signos y síntomas e induce y mantiene la remisión clínica en pacientes adultos 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 está indicado para reducir signos y síntomas y para mantener la remisión de la enfermedad en pacientes pediátricos de 6 años o más con enfermedad moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.**Psoriasis en placas:** Humira está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa intensidad, quienes sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas.**Colitis Ulcerosa:** Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada o que fueron intolerantes o que presentan contraindicaciones para recibir terapia convencional incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA). Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica suele alcanzarse dentro de las 2 a 8 semanas de tratamiento. Adalimumab sólo debe mantenerse en los pacientes que hayan respondido durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



9542



Hidrosadenitis supurativa

Humira está indicado en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa activa moderada a grave (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a terapia convencional sistémica.

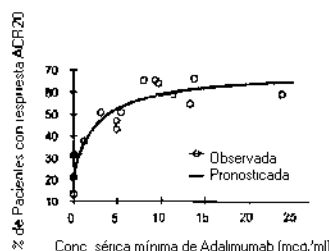
Enfermedad Intestinal de Behcet: Humira está también indicado para el tratamiento de enfermedad intestinal de Behcet en pacientes que han tenido respuesta inadecuada a la terapia convencional

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

General: Humira™/Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Se une con gran afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (FNT-alfa) pero no a la linfotoxina (FNT-beta). El Adalimumab es producido por medio de tecnología del ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos. El Adalimumab se une específicamente al FNT y neutraliza la función biológica de éste mediante el bloqueo de su interacción con los receptores p55 y p75 para FNT en la superficie celular. El FNT es una citoquina natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. En pacientes con artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (AP) y espondilitis anquilosante (EA) se hallan niveles elevados de FNT en el líquido sinovial que desempeñan un importante papel en el proceso inflamatorio patológico y en la destrucción articular característicos de estas enfermedades. En la Psoriasis en placas también se encuentran valores elevados de TNF. En esta enfermedad, el tratamiento con Humira puede reducir el espesor de la epidermis y la infiltración de células inflamatorias. **Los niveles elevados de TNF también se encuentran en las lesiones de hidrosadenitis supurativa (HS).** La relación entre estas actividades farmacodinámicas y el mecanismo por el cual Humira ejerce estos efectos clínicos, se desconocen. El Adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el FNT, incluidas las modificaciones en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con un CI_{50} de $1-2 \times 10^{-10}M$).

Farmacodinamia: Después del tratamiento con Humira™/Adalimumab, en pacientes con AR se observó una rápida disminución de los niveles de reactantes de fase aguda de la inflamación (índice de eritrosedimentación y concentración de proteína C-reactiva) y de citoquinas séricas (IL-6) en comparación con los niveles basales. También se observó una rápida disminución en los niveles de PCR en pacientes con enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Artritis Idiopática Juvenil y la **Hidrosadenitis Supurativa**, así como también una reducción significativa en la expresión del FNT y marcadores inflamatorios tales como el antígeno leucocitario humano (HLA-DR) y la mieloperoxidasa (MPO) en el colon de pacientes con enfermedad de Crohn. Un estudio endoscópico de la mucosa intestinal ha mostrado evidencia de cicatrización de la mucosa en pacientes tratados con Adalimumab. Después de la administración de Humira™/Adalimumab, también disminuyeron los niveles séricos de las metaloproteinasas MMP-1 y MMP-3 que producen la remodelación tisular responsable de la destrucción cartilaginosa. Los pacientes con AR, AP y EA generalmente presentan anemia leve a moderada y recuentos linfocitarios disminuidos, así como recuentos elevados de neutrófilos y plaquetas. Los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab generalmente presentan mejoría de estos signos hematológicos de inflamación crónica. La relación concentración sérica de Adalimumab-eficacia calculada conforme a los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20) parece seguir la ecuación de E_{max} de Hill, según se describe más abajo:

Figura 1: Relación Concentración-Eficacia



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

Farmacocinética

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

Distribución y eliminación: La farmacocinética de dosis únicas de Adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea

Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



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

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

En pacientes con psoriasis, la concentración valle media en estado de equilibrio, fue de 5 mcg/ml durante la monoterapia con 40 mg de Adalimumab, semana por medio.

En los pacientes con hidrosadenitis supurativa, una dosis de 160 mg de Adalimumab en la semana 0 seguido de 80 mg en la semana 2 ha alcanzado concentraciones plasmáticas de Adalimumab de aproximadamente 7 a 8 mcg / ml en la semana 2 y semana 4. La concentración media en estado estable a través de Semana 12 hasta la semana 36 fue de aproximadamente 8 a 10 mcg / ml durante tratamiento con Adalimumab 40 mg cada semana.

Los análisis farmacocinéticos de poblaciones, con datos de más de 1200 pacientes, revelaron que la coadministración de MTX tenía un efecto intrínseco sobre el clearance aparente de Adalimumab (CL/F) (Ver Interacciones Medicamentosas). De acuerdo a lo esperado, hubo una tendencia hacia clearances aparentes mayores de Adalimumab con el aumento del peso corporal y ante la presencia de anticuerpos anti-Adalimumab.

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

En pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis de carga de 160 mg de Humira en la semana 0, seguida de 80 mg de Humira en la Semana 2 logra niveles séricos valle promedio de Adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml en la Semana 2 y Semana 4. Los niveles valle promedio en estado de equilibrio de aproximadamente 7 µg/ml se observaron en la Semana 24 y Semana 56 en pacientes con enfermedad de Crohn después de recibir una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira semana por medio.

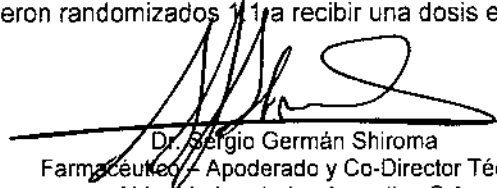
En pacientes con colitis ulcerosa, durante el período de inducción, una dosis de carga de Humira de 160 mg en la semana 0, seguida de 80 mg de Humira en la semana 2. Adalimumab alcanza las concentraciones séricas mínimas de aproximadamente 12 mcg/ml. En los pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira en semanas alternas se observó una media 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.

Ancianos: La edad aparenta tener un mínimo efecto sobre el clearance aparente de Adalimumab. De los análisis de poblaciones, el clearance ajustado al peso medio en pacientes de 40 a 65 años (n = 850) y ≥ 65 años (n = 287) fueron 0.33 y 0.30 mL/h/kg, respectivamente.

Pacientes Pediátricos: Tras la administración de 24mg/m² (hasta un máximo de 40mg) en forma subcutánea, cada dos semanas en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA) la concentración media en estado estacionario (valores medidos desde la semana 20 a la 48) de adalimumab en suero, fue de 5,6 ± 5,6 µg / ml (102 % CV) en monoterapia con Humira y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 %CV) en tratamiento concomitante con Metotrexate. Las concentraciones de adalimumab en pacientes con peso <30kg que recibieron 20 mg de Humira por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o en tratamiento concomitante con Metotrexate, fueron 6,8 µg/ml y 10,9 µg/ml respectivamente. La media en estado estacionario a través de las concentraciones séricas Adalimumab para pacientes con peso ≥ 30 kg que recibieron 40mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con metotrexate concomitante 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 inferior a 15 kg que habían recibido una dosis de 24 mg/m², las concentraciones medias en suero de Humira fueron 6.0 ± 6.1 µg/mL (101% CV) Humira monoterapia y 7.9 ± 5.6 µg/mL (71.2% CV) en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con metotrexate. En pacientes con Enfermedad de Crohn pediátrico moderado a severamente activo, en la fase abierta la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg o 80/40 mg en la semana 0 y 2, respectivamente, dependiendo de la superficie corporal hasta un peso máximo de 40 mg. En la semana 4 los sujetos fueron randomizados 1:1 a recibir una dosis estándar (40/20

cor


Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico - Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



mg semana de por medio) o dosis bajas de mantenimiento (40/20 mg semana de por medio) de acuerdo a peso. Las concentraciones medias (\pm SD) en suero de adalimumab encontradas en la semana 4 fueron $15.7 \pm 6.6 \mu\text{g/mL}$ para sujetos $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) y $10.6 \pm 6.1 \mu\text{g/mL}$ para sujetos $<40 \text{ kg}$ (80/40 mg)

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

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

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

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

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Artritis reumatoidea, Artritis Psoriásica, Espondilitis anquilosante, Espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica, nr-axialSpA): La dosis recomendada de Humira™/Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica, nr-axialSpA) es de 40 mg administrados semana por medio en dosis única por vía subcutánea. Durante el tratamiento con Humira™/Adalimumab, podrá continuarse con la administración de Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroides, analgésicos u otros agentes ARME. En la artritis reumatoidea algunos pacientes que no reciben MTX en forma concomitante pueden obtener beneficios adicionales al aumentar la frecuencia de administración de Humira™/Adalimumab a 40 mg una vez por semana (opcional).

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

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

Pacientes pediátricos de 4 a 17 años	Dosis
15kg a 30kg	20 mg semana por medio
$\geq 30 \text{ kg}$	40 mg semana por medio

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

En la Unión Europea la dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes con AIJ de 2 a 12 años de edad, es de $24 \text{ mg} / \text{m}^2$ de superficie corporal mediante inyección subcutánea hasta una dosis única máxima de 40 mg. El volumen de inyección se selecciona en función de la altura de los pacientes y el peso (Ver Tabla). Un vial de 40 mg de solución pediátrica está disponible para los pacientes que necesitan administrarse menos de la dosis total de 40 mg.

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

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

AS

[Handwritten Signature]
 Dr. Sergio Germán Shiroma
 Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



9542



180	--	--	--	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
-----	----	----	----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------

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

La dosis recomendada en en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años es the 24 mg/m² de superficie corporal hasta um máximo de 20 mg (para pacientes de 2 a 4 años) y un máximo de 40 mg en pacientes de 4 a 12 años de edad administrados en semanas alternas mediante inyección subcutánea. La selección del volumen por inyección se selecciona de acuerdo a la talla y al peso (Tabla 1). El vial de 40 mg se haya disponible para aquellos pacientes que requieran dosis menores que la dosis total de 40mg Para adolescentes de 13 años de edad en adelante la dosis recomendada es de 40mg cada 2 semanas independientemente de la superficie corporal. Se encuentra disponible un Humira Pen de 40mg y una jeringa prellenada para aquellos pacientes que deben administrarse una dosis completa.

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

Enfermedad de Crohn: La dosis recomendada de Humira en pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 160 mg inicialmente en el día 1 (la dosis se puede administrar en forma de cuatro inyecciones en un día, o dos inyecciones por día durante dos días consecutivos) seguidos 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 se puede continuar con la administración de aminosalicilatos, corticoesteroides, 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 siete días. Algunos pacientes quienes no hayan respondido en la cuarta semana, se pueden beneficiar con una terapia de mantenimiento continuada hasta la semana 12. La terapia continuada deberá ser cuidadosamente reevaluada en aquellos pacientes que no hubieran respondido 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:

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

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

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

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

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

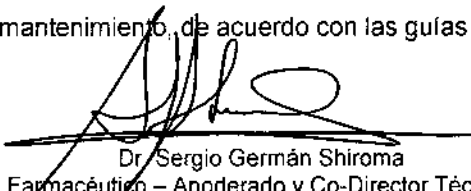
Humira no ha sido estudiado en niños con Enfermedad de Crohn menores de 6 años

Psoriasis: La dosis de Humira 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.

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

Colitis ulcerosa: La dosis de inducción recomendada de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

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


Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



9 5 4 2



clínica.

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

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

Hidrosadenitis supurativa

El régimen recomendado de dosificación de Humira para pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente en el Día 1 (administradas como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas más tarde en el día 15 (administrado como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana. Los antibióticos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira si es necesario.

En el caso de necesitar interrumpir el tratamiento, Humira puede ser reintroducido.

En los pacientes sin ningún beneficio después de 12 semanas de tratamiento, la terapia continuada debe ser re-considerada.

Enfermedad de Behcet Intestinal: la dosis inicial de Humira en pacientes adultos con Enfermedad de Behcet Intestinal es de 160 mg subcutáneos. La dosis inicial debe ser seguida por una dosis de Humira subcutánea de 80mg 2 semanas más tarde. Luego de las 4 semanas de la dosis inicial, la dosis es de 40mg de Humira subcutánea cada 2 semanas

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

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

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

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

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

Uso geriátrico: Del número total de sujetos en estudios clínicos de tratamiento con Humira, 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 más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis que se necesita para esta población.

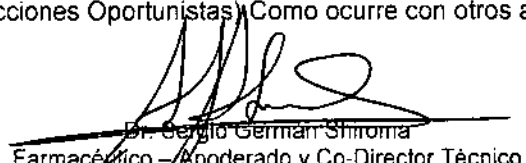
CONTRAINDICACIONES

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

El tratamiento con Humira™/Adalimumab no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones crónicas o localizadas, hasta que las mismas estén controladas. En pacientes quienes hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hubieran viajado a áreas de alto riesgo para tuberculosis o micosis endémicas, tales como histoplasmosis, coccidioideomycosis o blastomycosis, se deberán evaluar los riesgos contra los beneficios del tratamiento con Humira, antes de comenzar el mismo. (Ver Otras Infecciones Oportunistas) Como ocurre con otros antagonis-


Dr. Sergio Germán Sirovica
Farmacéutico - Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



tas del FNT, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por posibles infecciones –incluyendo tuberculosis– antes, durante y después del tratamiento con Humira™/Adalimumab.

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

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

Episodios Neurológicos: En casos aislados, los antagonistas del FNT, incluido Humira™/Adalimumab, se han asociado con exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante a nivel del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica y la enfermedad periférica desmielinizante, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deberán tener precaución al prescribir Humira™/Adalimumab a pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición.

Neoplasias: En las partes controladas de estudios clínicos llevados a cabo con antagonistas del FNT, se han observado más casos de neoplasias, incluido linfoma entre los pacientes que recibían antagonistas del FNT en comparación con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la limitada duración de las partes controladas de los estudios llevados a cabo no hacen posible la extracción de conclusiones sólidas. Más aún, existe un mayor riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoidea de larga duración y gran actividad inflamatoria, lo cual complica la estimación del riesgo. Durante los estudios abiertos, a largo plazo, realizados con Humira™/Adalimumab, la incidencia global de procesos malignos fue similar a la que cabría esperar para una población de igual edad, sexo y raza. Con el conocimiento actual, un posible riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del FNT no puede ser excluido. Se han informado neoplasias, algunas con desenlace fatal, en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con agentes bloqueantes del FNT. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, tales como linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaron diferentes neoplasias e incluyeron raras neoplasias normalmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias se produjeron después de una mediana de 30 meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantemente. Estos casos se informaron durante la experiencia post comercialización y derivan de distintas fuentes tales como registros e informes espontáneos post comercialización. Hubo informes muy poco frecuentes post comercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T (LHECT), un tipo de linfoma raro y agresivo, a menudo fatal, en pacientes tratados con Humira. La mayoría de los pacientes habían recibido terapia previa con Infliximab, así como también azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente, para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina con 6-mercaptopurina y adalimumab debería ser cuidadosamente considerada. La asociación causal de LHECT con Adalimumab no es clara. No se han llevado a cabo estudios que incluyeran pacientes con antecedentes de neoplasias o en los que se haya continuado el tratamiento con Humira™/Adalimumab al desarrollar neoplasias durante el mismo. Por lo tanto deberá observarse precaución al considerar el tratamiento con Humira™/Adalimumab en este tipo de pacientes. Todos los pacientes, y en particular aquéllos con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA, deberán ser examinados para descartar cáncer no melanoma de piel antes y durante el tratamiento con Humira. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el empleo post comercialización de bloqueadores del FNT en artritis reumatoidea y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoidea pueden presentar mayor riesgo de desarrollar leucemia (hasta 2 veces) que la población general, aún en ausencia de tratamiento con bloqueantes del FNT.

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

Dr. Sergio Germán Shiroma

 Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico

 Abbott Laboratories Argentina S.A.



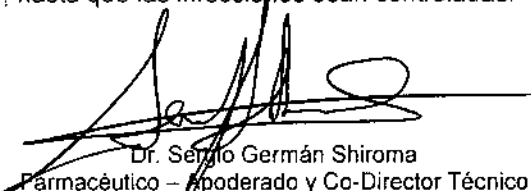
previa de displasia o carcinoma de colon deben ser examinados a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo de su enfermedad para la detección displasia. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales.

PRECAUCIONES

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

Tuberculosis: La tuberculosis, incluida la reactivación y el inicio de tuberculosis han sido informadas en pacientes que reciben tratamiento con Humira. Los reportes incluyen casos de afectación pulmonar y extrapulmonar (por ejemplo, tuberculosis diseminada). Antes de iniciar el tratamiento con Humira/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. Cuando se realicen tests cutáneos de tuberculina para detectar una infección tuberculosa latente, una induración de 5 mm o mayor se considerará positiva, aún si el paciente hubiera recibido previamente vacunación BCG. La posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, deberá ser considerada especialmente en inmigrantes o viajeros de países con una alta prevalencia de tuberculosis, o en quienes hayan tenido un contacto estrecho con un paciente con tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis activa, el tratamiento con Humira no debe ser iniciado. Si se detecta una tuberculosis latente, antes de iniciar tratamiento con Humira, 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 en pacientes con varios factores de riesgo o riesgo significativo para tuberculosis a pesar de un resultado negativo para la tuberculosis, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar 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, se 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/Adalimumab. A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, han ocurrido casos reactivación de tuberculosis en pacientes tratados con Humira. También, pacientes tratados con Humira, 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 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 deberían 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.

Otras Infecciones Oportunistas: Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas, en pacientes que recibían Humira. Dichas infecciones no son siempre reconocidas en pacientes que reciben bloqueadores del FNT, resultando en retrasos en el tratamiento apropiado, a veces con desenlace fatal. Los pacientes que reciben bloqueadores del FNT son más susceptibles a infecciones micóticas serias tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis, y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que presentan 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 quienes desarrollen una infección micótica severa, también serán advertidos de interrumpir el bloqueador de FNT, hasta que las infecciones sean controladas.


Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



9 5 4 2



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. La relación causal de estos reportes con Humira permanece poco clara. Todos los pacientes serán advertidos de consultar inmediatamente con el médico si desarrollaran signos y síntomas sugestivos de discrasias sanguíneas o infecciones (por ejemplo, fiebre persistente, presencia de hematomas, sangrado, palidez) mientras sean tratados con Humira. Se deberá considerar la discontinuación de la terapéutica con Humira en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Uso con Anakinra¹ En estudios clínicos se han observado infecciones serias con el uso concomitante de Anakinra (un antagonista de la Interleukina-1) y otro agente bloqueante del FNT (Etanercept), sin beneficio clínico adicional comparado con el Etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos observados con esta terapia combinada, también podrían resultar toxicidad similar de la combinación de Anakinra y otros agentes bloqueantes del FNT. Por lo tanto no se recomienda la combinación de Humira y Anakinra (Ver Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

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

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

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

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

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

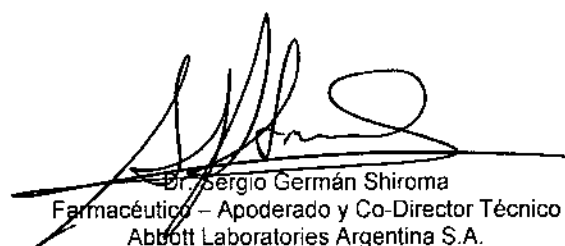
Cirugía: Existe una experiencia limitada sobre la seguridad de procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con Humira. La vida media prolongada de Adalimumab deberá ser tenida en cuenta cuando se planifique una cirugía. Un paciente que requiera cirugía mientras esté recibiendo Humira deberá ser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

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

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

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño a la Fertilidad: No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con Adalimumab para evaluar su potencial carcinogénico o su efecto sobre la fertilidad. No se observaron efectos clastogéni-

¹ *Nota: Este producto no se comercializa en Argentina


Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



9542



cos ni mutagénicos en el test de micronúcleos de ratón in vivo o en el Test de Ames, respectivamente.

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

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

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

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

Empleo en Geriatría: De la cantidad total de sujetos estudiados en los estudios clínicos llevados a cabo con Humira™/Adalimumab, el **9.5%** tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente el **2.0%** tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales respecto de la eficacia entre estos pacientes y los pacientes jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en esta población. Debido a la mayor 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. No se han realizado estudios respecto de los efectos sobre la habilidad de conducir y manejar maquinarias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

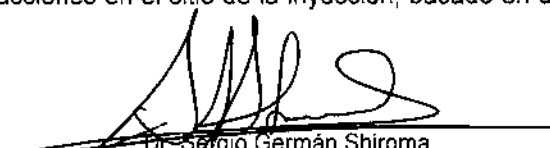
Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de Humira™/Adalimumab o de MTX. No se han estudiado las interacciones entre Humira™/Adalimumab y otras drogas que no sean el MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los estudios clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró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

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

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos: Humira® / Adalimumab fue estudiado en **9035** pacientes en estudios controlados y abiertos de hasta 60 meses de duración ó más. Estos estudios incluyeron pacientes con artritis reumatoidea de larga y corta antigüedad, así como pacientes con artritis idiopática juvenil, **artritis relacionada con entesitis**, artritis psoriásica, espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa psoriasis **y hidrosadenitis supurativa**.

Los datos de la Tabla 1 están basados en estudios pivotaes controlados comprendiendo **5839** pacientes que recibieron Humira y **3551** pacientes que recibieron placebo o comparador activo durante el período controlado. La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos durante el segmento doble ciego y controlado de los estudios pivotaes fue **5,7 %** para los que recibieron Humira y **5,3 %** de los pacientes del grupo control. Es de esperar que aproximadamente el **13 %** de los pacientes manifestará reacciones en el sitio de la inyección, basado en uno de los


Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



eventos adversos más comunes con Humira™/Adalimumab en estudios clínicos controlados. Los eventos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, por lo menos posiblemente relacionados con el Adalimumab, se detallan por sistema orgánico y frecuencia (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; y raros $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ en la tabla que figura a continuación. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las distintas indicaciones. En la columna de Sistema Orgánico aparece un asterisco (*) si se proporciona información más detallada en las secciones Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1 - Efectos indeseables en estudios clínicos		
Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
Infecciones e Infestaciones*	Muy Común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones altas y bajas del tracto respiratorio, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones de oído, infecciones bucales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones
	Poco común	Tuberculosis e infecciones oportunistas (incluyendo coccidioideomicosis, histoplasmosis e infección por mycobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas.
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos) *	Común	Neoplasma benigno, cáncer de piel no melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
	Poco Común	Linfoma**, neoplasmas de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasma de pulmón y neoplasma tiroideo), melanoma**
Trastornos hemolinfáticos*	Muy Común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	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, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Trastornos del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy Común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión del nervio radicular
	Poco Común	Temblores neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Deterioro de la vista, conjuntivitis, blefaritis, inflamación del ojo
	Poco Común	Diplopía
Trastornos auditivos y laberínticos	Común	Vértigo
	Poco Común	Pérdida de la audición, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco Común	Arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Rubor, hematoma, hipertensión
	Poco común	Oclusión vascular arterial, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Náuseas y vómitos, dolor abdominal
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, reflujo gastroesofágico, síndrome sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos Hepatobiliares*	Muy Común	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco Común	Esteatosis hepática, colestasis y colecistitis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy Común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Común	Prurito, urticaria, contusión (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis
	Poco Común	Sudoración nocturna, cicatriz
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Muy Común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo aumento de la CPK plasmática)
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, deterioro renal
	Poco Común	Nicturia

ans

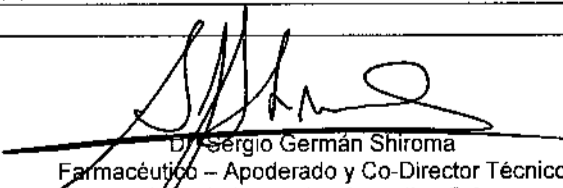

 Dr. Sergio Germán Shiroma
 Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



Tabla 1 - Efectos indeseables en estudios clínicos		
Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y en el sitio de la inyección*	Muy común	Reacción en el sitio de la aplicación (incluyendo eritema en el sitio de la aplicación)
	Común	Dolor de pecho edema
	Poco común	Inflamación
Pruebas de laboratorio	Común	Trastornos de la coagulación y sangrado (incluyendo tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado), pruebas de autoanticuerpo positiva (incluyendo anticuerpo ADN de doble cadena), lactato deshidrogenasa plasmática aumentada
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

Hidrosadenitis supurativa

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

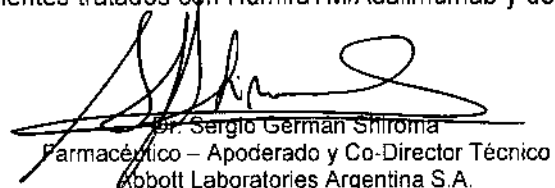
Población Pediátrica: En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y en tipo, a aquellas observadas en pacientes adultos.

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 o inflamación) en comparación con el **7,1** % de los pacientes que recibieron el agente control. La mayoría de estas reacciones locales se describieron como leves y generalmente no requirieron la interrupción de la administración.

Infecciones: En los estudios controlados con placebo realizados en pacientes adultos y niños, el índice de infección fue de **1.51** 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 localizaciones extrapulmonares) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por Neumocistis carinii, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: Durante las partes controladas de estudios pivotaes con Humira™ / Adalimumab realizado en adultos de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, artritis psoriásica, espondiloartritis axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA), enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa, **Hidrosadenitis supurativa** y psoriasis se observaron neoplasias no linfomas, y cáncer de piel no melanoma, a un 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 media del 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 estas 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 pacientes 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,**


Dr. Sergio German Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



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, excepto linfoma y cáncer de piel no melanoma, es de aproximadamente **8.5** por 1000 pacientes-año. El índice observado de cáncer de piel no melanoma es de aproximadamente **9.7** por 1000 pacientes-año y el índice observado de linfomas es de aproximadamente **1.3** por 1000 pacientes-año. La mediana de duración de estos estudios es de aproximadamente 3.4 años e incluyó **6008** pacientes que recibieron tratamiento con Humira™/Adalimumab durante por lo menos 1 año o que desarrollaron neoplasias dentro del año de haber iniciado el tratamiento, lo cual representa más de **25446** pacientes-años de tratamiento. No se observaron tumores en 249 pacientes de 2 a 17 años con una exposición de 655,6 pacientes/año durante los ensayos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA). Sumado a lo anterior no se observaron enfermedades malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes/año durante un ensayo clínico realizado con Humira en Enfermedad de Crohn Pediátrico.

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

Psoriasis: Nuevo comienzo y Empeoramiento: Se han informado la aparición de casos de psoriasis de nuevo comienzo, incluyendo psoriasis pustulosa y psoriasis palmo-plantar, y casos de empeoramiento de la psoriasis preexistente con el empleo de bloqueadores del FNT, entre ellos Humira™/Adalimumab. Muchos de estos pacientes recibían inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticoides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis después de suspender el bloqueador del FNT. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis al reanudarse el tratamiento con otro bloqueador del FNT. Deberá considerarse la suspensión de Humira™/Adalimumab en casos severos y en aquellos casos que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevación de Enzimas Hepáticas: En estudios controlados fase 3 con HUMIRA (40 mg SC cada dos semanas), en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un periodo de control de entre 4 y 104 semanas se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN se produjo en el 3,7% de los pacientes tratados con HUMIRA y 1,6% de los pacientes del grupo control. Como muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que causan elevación de las enzimas hepáticas (por ejemplo, AINE, MTX), la relación entre HUMIRA y la elevación de las enzimas del hígado no está clara. En la fase 3 de ensayos controlados con HUMIRA (Dosis inicial de 160 mg y 80 mg o 80 mg y 40 mg en los días 1 y 15, respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del periodo de control que van desde 4 hasta 52 semana, la elevación de ALT $\geq 3 \times$ LSN se produjo en el 0,9% de los pacientes tratados con HUMIRA y 0,9% de los pacientes de la rama control. En la fase 3 de estudios controlados de HUMIRA (Dosis inicial de 160 mg y 80 mg en los días 1 y 15 respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas), en pacientes con colitis ulcerosa, con un periodo de control con una duración de 1 a 52 semanas, aumentos de la ALT $\geq 3 \times$ LSN se produjo en el 1,5% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1,0% del grupo control. En ensayos controlados de fase 3 de HUMIRA (dosis inicial de 80 mg luego 40 mg cada dos semanas), en pacientes con psoriasis en placa con control de una duración del periodo que va desde 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN se produjo en el 1,8% de los pacientes tratados con HUMIRA y el 1,8% del grupo control.

En 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 periodo de control que van desde 12 a 16 semanas, elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ 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 (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica - nr-axialSpA) con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN se produjo en 2,1% de los pacientes tratados con HUMIRA y versus 0,8% del grupo control. En el ensayo de AIJ, las elevaciones de las transaminasas fueron poco vistas y similares en entre adalimumab el grupo placebo y se produjeron principalmente en combinación con metotrexato. En la fase III de un ensayo realizado con Humira en pacientes con Enfermedad de Crohn pediátrico en los cuales se estudió la seguridad y eficacia de una dosis de mantenimiento doble ajustada según el peso corporal, seguida de una dosis de inducción ajustada según el peso corporal luego de 52 semanas, se observaron aumentos de la ALT mayor de 3 veces medida en ULN en el 2,6 % de los pacientes, **de los cuales 4** habían sido sometidos a terapia concomitante con inmunosupresores desde el inicio.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico - Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



0542

En todas las indicaciones en los ensayos clínicos con pacientes ALT planteadas fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron aún continuando el tratamiento. Sin embargo se han notificado casos de reacciones hepáticas graves incluyendo fallo hepático en pacientes que reciben bloqueantes del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal con el tratamiento con adalimumab aún no se mantiene claro. En estudios de adultos con enfermedad de Crohn, se observó una mayor incidencia de eventos adversos graves como malignidad e infecciones serias relacionadas con la combinación de Humira y azatioprina/6-mercaptopurina en comparación con Humira solo. En ensayos controlados Fase 3 de Humira en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 4 a 17 años, las elevaciones de ALT ≥ 3 en ULN ocurrieron en el 6,1% de los pacientes tratados con Humira y 1,3% de los pacientes control. La mayoría de los aumentos de la ALT se produjeron con el uso concomitante de metotrexato. No hubo aumentos de la ALT $\geq 3 \times$ ULN en el ensayo de Fase 3 de Humira en pacientes de 2 a <4 años de edad.

Inmunogenicidad: Los pacientes de los estudios de fase I, II y III fueron estudiados en diferentes tiempos del estudio para investigar anticuerpos contra el Adalimumab durante un periodo de seis a doce meses. En los estudios 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 38/376 pacientes (10%) tratados con Adalimumab. En pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 13.5% (24/ 178 pacientes) comparado con 7% (14 de 198 pacientes) cuando el Adalimumab fue utilizado como un agregado al Metotrexato. En pacientes con espondilitis anquilosante, los anticuerpos fueron identificados en 17/204 pacientes (8.3%) tratados con Adalimumab. En pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 16/185 (8.6%) comparado con 1/19 (5.3%) cuando el Adalimumab fue utilizado como un agregado al Metotrexato. En pacientes con enfermedad de Crohn, los anticuerpos fueron identificados en 7/269 pacientes (2.6%) tratados con Adalimumab. 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% tratados 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%.

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


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

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

SOBREDOSIS

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de Humira®/Adalimumab en seres humanos. No se observó toxicidad limi-



Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.



9542



tante de la dosis durante los estudios clínicos que utilizaron Humira®/Adalimumab. En los estudios clínicos se administraron dosis múltiples de hasta 10 mg/kg IV sin evidencia de toxicidad dosis-limitante. En caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente para detectar posibles signos o síntomas de reacciones adversas e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina.

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

En Uruguay: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) Hospital de Clínicas Avda. Italia s/n. Piso 7°. Tel. *1722. Montevideo - Uruguay.

PRESENTACIÓN

Humira™/Adalimumab solución para inyección se presenta como solución estéril de 40 mg de Adalimumab disueltos en 0,8 ml de solución estéril para administración parenteral en los siguientes envases:

Humira™/Adalimumab 40 mg solución para inyección en jeringas monodosis prellenadas (para uso por parte del paciente):

- Envase conteniendo 2 blisters, cada uno con 1 jeringa prellenada con aguja 27½ o 29½ y 1 apósito embebido en alcohol - Lista N° 3799

Humira PEN: Envase que contiene dos apósitos con alcohol y dos bandejas con las dosis. Cada bandeja con la dosis consiste en una lapicera para utilizar una sola vez que contiene 1 jeringa de vidrio pre-llenada de 1ml con aguja 27½ o 29½, que suministra 40 mg (0,8 ml) de Humira. - Lista N° 4339

CONSERVACIÓN

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

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Jeringa Prellenada / Humira PEN: Elaborado, Envasado y Acondicionado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Alemania, para Abbott Laboratories.

Frasco Ampolla: Elaborado por Dr. Madaus GmbH, Herderstrasse 2 83512 Wasserburg / Inn, Alemania. Envasado y Acondicionado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schutzenstrasse 87 D-88212 Ravensburg, Alemania, para Abbott Laboratories.

Importado y Distribuido por:

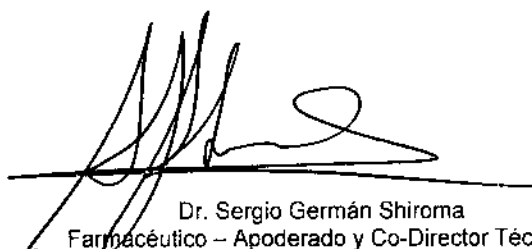
Abbott Laboratories Argentina S. A. - Ing. E. Butty 240 piso 13 (1001) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires - Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50824 - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica. **Venta bajo receta archivada**

AbbVie Chile Ltda. - Av. El Salto 5380 Santiago, Chile, Reg. ISP N° B-1765/03. Venta bajo receta médica en Establecimientos Tipo A. Bajo licencia especial de Abbott Laboratories, North Chicago, IL, U. S. A.

Abbott Laboratories Uruguay S. A. - Avda. D. A. Larrañaga 4496. Montevideo - Uruguay - Ley 15443. Insc. N° 68. Reg. MSP N° 39644 - D. T. Q. F. Laura Zerbi - Venta bajo receta profesional - Servicio Abbott de Atención al Médico y Paciente: 0800-2268

Fecha de última revisión. Abril 2014

Aprobado por Disposición N°


 Dr. Sergio Germán Shiroma
 Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



9542



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

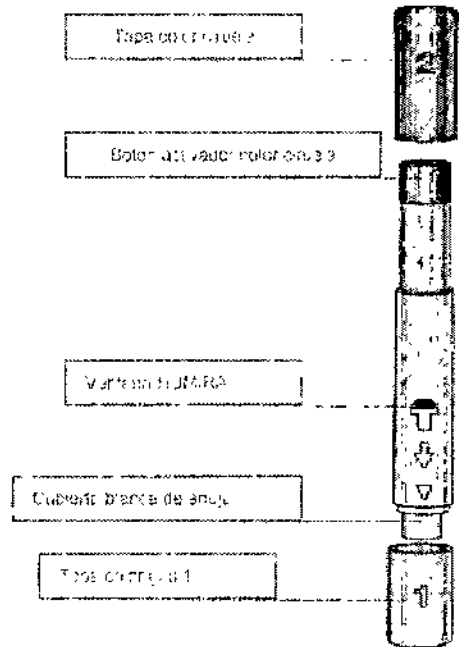
HUMIRA™

LISTA N°: 4339

ADALIMUMAB

40 mg/0,8 ml en lapicera prellenada para utilizar una sola vez

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Alemana



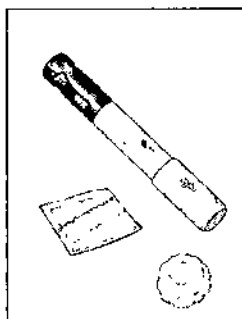
Preparación / Administración de Humira PEN™ / Adalimumab: Humira™/Adalimumab debe ser empleado bajo la guía y supervisión de un médico. Los pacientes podrán autoaplicarse la inyección si su médico determina su conveniencia, siempre bajo seguimiento clínico, según sea necesario, después de un entrenamiento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

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 farmacéutico si los sellos están rotos.
- Tome una bandeja de dosis que contiene Humira PEN de la heladera. Esperar 15-20 minutos antes de usar, después de haber retirado de la heladera. No utilice la lapicera si ha estado congelada o si ha sido olvidada a la exposición directa de la luz solar

Ud. necesitará los siguientes elementos para cada dosis:

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



And


 Dr. Sergio Germán Shiroma
 Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S A



9542



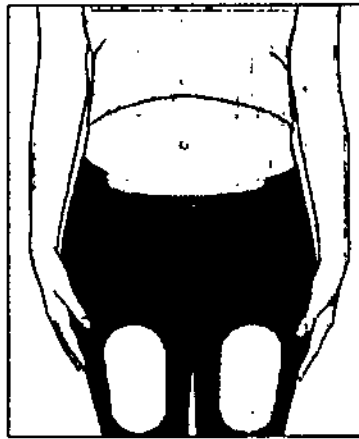
Si Ud. no cuenta con algunos de estos elementos que necesita para aplicarse la inyección a sí mismo, llame a su farmacéutico. Utilice únicamente los elementos que se suministran en su envase de Humira PEN.

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

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, debería evitar una zona de 5 cm alrededor de su ombligo.



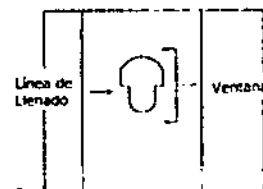
- Elija un lugar diferente cada vez que se aplique una inyección. Cada inyección nueva debe aplicarse por lo menos a 2,5 cm del lugar que haya utilizado anteriormente. Nunca inyecte en áreas en las que la piel esté sensible, magullada, roja o dura, o donde tenga cicatrices o estrias.
- Puede ayudarse 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, 2 a 3 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 con un apósito con alcohol (torunda), con movimientos circulares. No toque 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 inyectable con Humira PEN?

- Sostenga Humira PEN con la tapa gris apuntando hacia arriba. Verifique la solución a través de las ventanas a los costados de la Lapicera para asegurarse de que el líquido es claro e incoloro. No utilice Humira PEN si el líquido está turbio o decolorado o presenta 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 del producto. La parte de arriba del líquido puede parecer curva. Si Humira PEN no tiene la cantidad completa de líquido, no la utilice.
- No dejar caer ni romper HUMIRA PEN, dado que contiene una jeringa de vidrio.

3) Inyectar Humira

- Sostenga la Lapicera de modo que se pueda observar la ventana.



Sergio
 Dr. Sergio Germán Shiroma
 Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



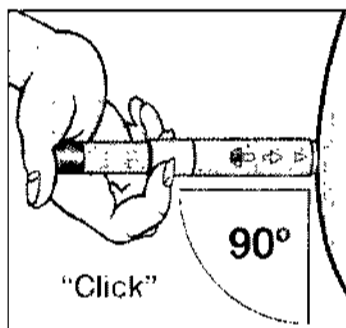
9542



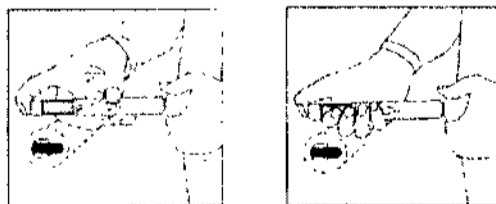
- Con su mano libre, pellizque suavemente una parte del área de piel limpia en el lugar de la inyección. Sólo remover las tapas inmediatamente antes de la inyección. Sostener el cuerpo gris de la jeringa con una mano. Colocar la mano en la mitad del dispositivo de modo de no cubrir ni la tapa gris (1) ni la tapa color ciruela (2). Sostener la lapicera con la tapa gris (1) apuntando hacia arriba. Remover la tapa gris (1) tirando de la misma (no girar). Controlar que el pequeño cobertor de la aguja haya salido con la tapa. No tocar la aguja. No hay problemas si unas pequeñas gotas de líquido salen de 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 levantada, de modo que pueda ver la Ventana con el líquido. La presencia de una o más burbujas en la venta es normal. Ubique la Lapicera de modo que no se inyecte la aguja en los dedos que están sosteniendo la piel levantada.



- Retire la tapa de seguridad de color ciruela (2) para exponer el botón ciruela del extremo. Para quitar la tapa, tire; no desenrosque. Humira PEN está listo para usar. Por favor, observe que la Lapicera está activada después de retirar la tapa de seguridad color ciruela y que apretando el botón que se encuentra bajo la misma dejará salir el medicamento de la jeringa. No apriete el botón hasta que Ud. esté listo para inyectarse Humira. No vuelva a colocar la tapa color ciruela (2) en la lapicera ya que puede provocar la salida del medicamento de la jeringa.
- Con su dedo índice, presione el botón color ciruela para comenzar la inyección. También puede utilizar su pulgar para apretar el botón color ciruela para comenzar la inyección. Trate de no tapan la ventana. Ud. escuchará un fuerte "CLICK" cuando presione el botón, lo que significa el comienzo de la inyección. Continúe presionando el botón y continúe sosteniendo la Lapicera contra la piel levantada hasta que haya inyectado todo el medicamento. Esto puede tomar 10 segundos. Se puede sentir una sensación de quemazón o pinchazo cuando el medicamento es inyectado.



- Ud. sabrá que la inyección ha finalizado cuando la Lapicera se mueve libremente. La cubierta blanca de la aguja se desplazará hasta cubrir la punta de la aguja.
- Cuando finalice la inyección, retire la Lapicera de la piel. Asegurarse de retirar en el mismo ángulo de 90° con el que fue aplicada. La cobertura blanca de la aguja se desplazará hasta cubrir la punta de la aguja.
- Presione con un trozo de algodón o una gasa limpia y seca sobre el sitio de la inyección y manténgalo por 10 segundos. No frote el lugar de la inyección. Ud. puede tener una ligera pérdida de sangre. Esto es normal. Puede aplicar un envase plástico refrigerante o una toalla húmeda y fría sobre la piel, cuando se sienta molestia, o la zona esté hinchada. Informar a su médico si esta situación se prolonga.
- Descarte la Lapicera inmediatamente. La cobertura blanca de la aguja se utiliza para evitar el contacto con la aguja.

[Handwritten mark]

[Handwritten Signature]
 Dr. Sergio Germán Shiroma
 Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



9542



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.

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

Elaborado, Envasado y Acondicionado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Alemania.

Importado y Distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240 piso 13 (1001) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Abril 2014

Aprobado por Disposición N°

200

Dr. Sergio Germán Shiroma
Farmacéutico – Apoderado y Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.