**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-1117-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Febrero de 2023

**Referencia:** 1-47-2002-000355-22-9

---

VISTO el EX-1-47-2002-000355-22-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓNNACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita autorización de nuevos rótulos, prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ABRILADA/ADALIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, autorizada por el Certificado N°59.334.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

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

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

Por ello,

EL ADMINISTRADORNACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a PFIZER S.R.L. los nuevos rótulos, prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ABRILADA/ADALIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, autorizada por el Certificado N°59.334, que constan como documentos IF-2023-09255766-APN-DECBR#ANMAT; IF-2023-09255561-APN-DECBR#ANMAT; IF-2023-09255381-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 59.334, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente Nº:1-47-2002-000355-22-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.02.07 17:31:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.07 17:31:32 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO**

**Envase secundario: ESTUCHE**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada Industria Estadounidense

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

**COMPOSICIÓN**
Cada jeringa prellenada de 0,8 ml contiene: Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).
Excipientes: L-Histidina 0,63 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 2,51 mg, Edetato disódico dihidrato (EDTA) 0,04 mg, Sacarosa 68 mg, L-Metionina 0,16 mg, Polisorbato 80 0,16 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**VÍA DE ADMINISTRACION:** Subcutánea.

**CONSERVACION**
Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**PRESENTACIÓN**
Envase que contiene 1 jeringa prellenada y 2 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Escanee el código para más información (código QR)

**Nota:** El texto de este rótulo se repite para los envases con 2 jeringas prellenadas y 2 toallitas embebidas en alcohol, 4 jeringas prellenadas y 4 toallitas embebidas en alcohol y 6 jeringas prellenadas y 6 toallitas embebidas en alcohol.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**PROYECTO DE ROTULO**

**Envase secundario: ESTUCHE**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada Industria Estadounidense

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

**COMPOSICIÓN**
Cada lapicera prellenada de 0,8 ml contiene: Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).
Excipientes: L-Histidina 0,63 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 2,51 mg, Edetato disódico dihidrato (EDTA) 0,04 mg, Sacarosa 68 mg, L-Metionina 0,16 mg, Polisorbato 80 0,16 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**VÍA DE ADMINISTRACION:** Subcutánea.

**CONSERVACION**
Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**PRESENTACIÓN**
Envase que contiene 1 lapicera prellenada y 2 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.
Ensamblado y acondicionado de lapiceras prellenadas: SHL Pharma LLC, 588 Jim Moran Boulevard, Deerfield Beach, Florida 33442, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Escanee el código para más información (código QR)

**Nota:** El texto de este rótulo se repite para los envases con 2 lapiceras prellenadas y 2 toallitas embebidas en alcohol, 4 lapiceras prellenadas y 4 toallitas embebidas en alcohol y 6 lapiceras prellenadas y 6 toallitas embebidas en alcohol.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**PROYECTO DE ROTULO**

**Envase secundario: ESTUCHE**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección de uso pediátrico
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada Industria Estadounidense

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

**COMPOSICIÓN**
Cada frasco ampolla de 0,8 ml contiene: Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).
Excipientes: L-Histidina 0,63 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 2,51 mg, Edetato disódico dihidrato (EDTA) 0,04 mg, Sacarosa 68 mg, L-Metionina 0,16 mg, Polisorbato 80 0,16 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

**VÍA DE ADMINISTRACION:** Subcutánea.

**CONSERVACION**
Conservar a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**PRESENTACIÓN**
Envase que contiene 2 frascos ampolla mono dosis, 2 jeringas estériles vacías para inyección, 2 agujas, 2 adaptadores de frasco ampolla y 4 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Escanee el código para más información (código QR)



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2023-09255766-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Enero de 2023

**Referencia:** RÓTULOS 1-47-2002-000355-22-9

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.25 11:23:15 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.25 11:23:16 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada Industria Estadounidense

**COMPOSICIÓN**
Cada jeringa prellenada/lapicera prellenada de 0,8 ml contiene: Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).
Excipientes: L-Histidina 0,63 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 2,51 mg, Edetato disódico dihidrato (EDTA) 0,04 mg, Sacarosa 68 mg, L-Metionina 0,16 mg, Polisorbato 80 0,16 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**
Inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Código ATC: L04AB04.

**INDICACIONES**
***Artritis reumatoidea***
Abrilada 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. Abrilada puede administrarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME).

***Artritis idiopática juvenil (AIJ)***
Abrilada 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). Abrilada puede ser administrado combinado o en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando no fuera posible continuar el tratamiento con metotrexato.

***Artritis relacionada a entesitis***
Abrilada está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada a entesitis en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta inadecuada, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

***Espondilitis anquilosante***
Abrilada está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que hayan presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

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

***Artritis psoriásica***
Abrilada está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Adalimumab 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. Abrilada puede administrarse en monoterapia o en combinación con agentes ARME.

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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

***Psoriasis pediátrica en placas***
Abrilada está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa crónica en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

***Hidrosadenitis supurativa (HS)***
Abrilada está indicado para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa activa moderada a grave (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional.

***Hidrosadenitis supurativa adolescente***
Abrilada está indicado en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa activa moderada a grave (acné inverso) en pacientes adolescentes desde los 12 años con respuesta inadecuada a terapia convencional sistémica.

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

***Colitis ulcerosa***
Abrilada está indicado en el tratamiento de pacientes con la colitis ulcerosa moderada a severamente activa que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.
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.

***Uveítis no infecciosa***
Abrilada está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos.

***Uveítis pediátrica***
Abrilada está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional es inapropiada.

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**
**Mecanismo de acción**
Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Se une con gran afinidad y especificidad al TNF-alfa soluble (Factor de necrosis tumoral

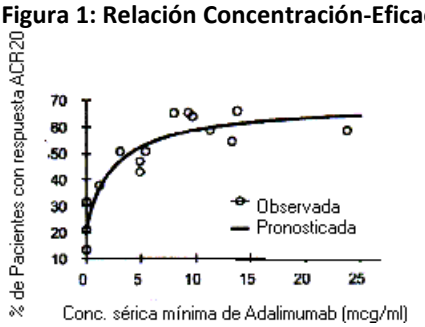


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

alfa) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab no se une a la linfotoxina (TNF-beta).
Adalimumab es producido por medio de tecnología del ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos.
Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una $CI_{50}$ de 0,1-0,2 nM).
El TNF es una citoquina natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. En pacientes con artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (APs) y espondilitis anquilosante (EA) se hallan niveles elevados de TNF 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 adalimumab 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 adalimumab ejerce estos efectos clínicos, se desconocen.

**Propiedades farmacodinámicas**
Tras el tratamiento con adalimumab, se observó una rápida disminución de los niveles de reactantes de fase aguda de la inflamación [concentración de proteína C reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)] y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los niveles basales en pacientes con artritis reumatoidea. Los niveles plasmáticos de las metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la administración de adalimumab. Los pacientes con AR, APs y EA generalmente presentan anemia leve a moderada y recuentos linfocitarios disminuidos, así como recuentos elevados de neutrófilos y plaquetas. Los pacientes tratados con adalimumab generalmente presentaron mejoría de los signos hematológicos de inflamación crónica.En pacientes con artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidrosadenitis supurativa se ha observado un rápido descenso en los niveles de PCR, después del tratamiento con adalimumab. En pacientes con enfermedad de Crohn se observó una reducción en el número de células que expresan marcadores inflamatorios en el colon, tales como el antígeno leucocitario humano (HLA-DR) y la mieloperoxidasa (MPO), incluyendo una reducción significativa en la expresión del TNFα. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de cicatrización de la mucosa en pacientes tratados con adalimumab.
La relación concentración sérica-eficacia de adalimumab 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.

***Propiedades Farmacocinéticas***
Absorción
Tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, administrada a 59 sujetos sanos, la absorción y la distribución de adalimumab fue lenta, alcanzando una concentración plasmática máxima a



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

los 5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio de adalimumab fue del 64%, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg.
Distribución y eliminación: La farmacocinética de dosis únicas de adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea se determinaron en varios estudios con dosis intravenosas que oscilaron en un rango de 0,25 a 10 mg/kg. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento (clearance) es de aproximadamente 12 ml/hora, el volumen de distribución (Vss) entre 4,7 y 6 litros, y la vida media de eliminación terminal promedio fue de aproximadamente dos semanas, oscilando entre 10 y 20 días según los estudios. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en cinco pacientes con artritis reumatoidea, oscilaron entre el 31 y el 96% de las plasmáticas.
**Farmacocinética en estado de equilibrio:** Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semana por medio en pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR), la concentración valle promedio de adalimumab en el estado estacionario fue aproximadamente 5 microgramos/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 microgramos/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos en forma proporcional con dosis subcutáneas de 20, 40 y 80 mg en 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 el aclaramiento (clearance) con el tiempo.
Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab cada dos semanas en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, la concentración media (±SD) en el estado estacionario en la semana 68 fue de 8,0 ± 4,6 µg/ml.
En pacientes adultos con psoriasis, la concentración valle media en el estado estacionario fue de 5 microgramos/ml durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semana por medio.
En pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 80 mg en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml en la Semana 2 y la Semana 4. La concentración media en el estado estacionario en la Semana 12 hasta la Semana 36 fue de aproximadamente 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg semanal.
En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semana por medio comenzando en la Semana 1, permitió alcanzar concentraciones medias en el estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.
En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml en la Semana 2 y Semana 4. Los niveles valle promedio en el estado estacionario de aproximadamente 7 microgramos/ml se observaron en la Semana 24 y Semana 56 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab semana por medio.
En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml. Se observó una concentración media en el estado estacionario de niveles mínimos de 8 microgramos/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semana por medio.
La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijo una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas comparado con 40 mg semanal (incluyendo pacientes adultos con artritis reumatoidea, hidrosadenitis supurativa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o artritis psoriásica, pacientes con hidrosadenitis supurativa adolescente, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con enfermedad de Crohn).

Eliminación
Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de más de 1200 pacientes revelaron que la coadministración de metotrexato 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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**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 subcutánea cada dos semanas de 24 mg/m$^2$ (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la Semana 20 a la 48) fue 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante. Las concentraciones de adalimumab en pacientes con peso < 30 kg que recibieron 20 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o en tratamiento concomitante con metotrexato, fueron 6,8 µg/ml y 10,9 µg/ml, respectivamente. La media en estado estacionario a través de las concentraciones séricas de adalimumab para pacientes con peso ≥ 30 kg que recibieron 40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o en tratamiento concomitante con metotrexato, fueron 6,6 µg/ml y 8,1 µg/ml, respectivamente.
En pacientes con AIJ que tenían de 2 a 4 años y un peso inferior a 15 kg que habían recibido una dosis de 24 mg/m$^2$ de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) con metotrexato concomitante.
Tras la administración de 24 mg/m$^2$ (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semana por medio en pacientes de 6 a 17 años con artritis relacionada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de 8,8 ± 6,6 µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y 11,8 ± 4,3 µg/ml con metotrexato concomitante.
Tras la administración subcutánea de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media (± DS) de las concentraciones de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).
La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con hidrosadenitis supurativa se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética de otras indicaciones en pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis relacionada a entesitis). La posología recomendada para hidrosadenitis supurativa en adolescentes de 40 mg semana por medio está estimada para mantener adalimumab sérico similar al observado en pacientes adultos con hidrosadenitis que reciben adalimumab 40 mg semanales.
En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a severamente activo, en la fase abierta la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las Semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de la superficie corporal hasta un peso máximo de 40 kg. En la Semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la Dosis Estándar (40/20 mg semana por medio) o Dosis Baja (20/10 mg semana por medio). Las concentraciones medias (±DS) en suero de adalimumab alcanzadas en la Semana 4 fueron 15,7±6,6 µg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6±6,1 µg/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg). Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la concentración media (±DS) de adalimumab en la Semana 52 fue de 9,5±5,6 µg/ml para el grupo de la Dosis Estándar y 3,5±2,2 µg/ml para el grupo de Dosis Bajas. Las concentraciones medias se mantuvieron en los sujetos que continuaron el tratamiento con adalimumab semana por medio durante 52 semanas. En aquellos pacientes en los que se escaló la dosis a un régimen semanal, la concentración media (±DS) de adalimumab en la Semana 52 fue 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg semanalmente) y 6,7±3,5 (20/10 mg semanalmente).
La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo utilizando el modelo farmacocinético de población y la simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis relacionada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años. Las exposiciones estimadas indican que, en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**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 o hepática:** No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**
El tratamiento con Abrilada debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para el producto.
Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Abrilada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Posología
*Artritis reumatoidea, Espondilitis anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica; nr-axialSpA) y Artritis Psoriásica:*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (Espondilitis anquilosante y Espondiloartritis axial no radiográfica; nr-axialSpA) es de 40 mg de adalimumab administrados semana por medio como dosis única en inyección por vía subcutánea.
Durante el tratamiento con Abrilada, podrá continuarse la administración de metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otros agentes ARME. En monoterapia, los pacientes con artritis reumatoidea que experimenten una disminución en su respuesta con adalimumab 40 mg en semana por medio, pueden beneficiarse al aumentar la frecuencia de administración de la dosis a 40 mg de adalimumab una vez por semana u 80 mg cada dos semanas.

*Artritis idiopática juvenil*
La dosis recomendada de Abrilada 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 Abrilada para pacientes desde los 2 años de edad con diagnóstico de artritis idiopática juvenil se basa en el peso corporal (Tabla 1). El metotrexato, los glucocorticoides, AINE y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

**Tabla 1. Dosis de Abrilada para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular**

| Peso del paciente | Posología |
|---|---|
| 10 kg hasta < 30 kg | 20 mg semana por medio |
| ≥ 30 kg | 40 mg semana por medio |

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con AIJ poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 kg.
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 hayan respondido en ese período de tiempo. No existe información relevante de adalimumab en niños menores de 2 años.

*Artritis relacionada a entesitis*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con artritis relacionada a entesitis a partir de 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2).



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Tabla 2. Dosis de Abrilada para Pacientes con Artritis relacionada a Entesitis**

| Peso del paciente | Posología |
|---|---|
| 15 kg hasta < 30 kg | 20 mg semana por medio |
| ≥ 30 kg | 40 mg semana por medio |

*Psoriasis en placas*
La posología recomendada de Abrilada para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial.
Luego de las 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con adalimumab 40 mg en semana por medio se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con adalimumab se debe considerar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis a frecuencia semanal. Si se alcanza una respuesta adecuada con la frecuencia aumentada, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg cada dos semanas.

*Psoriasis pediátrica en placas*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3).

**Tabla 3. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placas**

| Peso del paciente | Régimen de dosis |
|---|---|
| 15 kg hasta < 30 kg | Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados semana por medio empezando una semana después de la dosis inicial |
| ≥ 30 kg | Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial |

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este período de tiempo.
En el caso de que esté indicado el retratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.
No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

*Hidrosadenitis supurativa*
La pauta posológica recomendada de Abrilada para pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el Día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el Día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Abrilada.
La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa en pacientes que no hayan mejorado en este período de tiempo.
Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir adalimumab 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

*Hidrosadenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)*
No hay estudios clínicos con Abrilada en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.
La dosis recomendada de Abrilada es de 80 mg en el Día 1 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg vía inyección subcutánea cada dos semanas comenzando en la Semana 1.
En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada con adalimumab 40 mg en semana por medio, se puede considerar un incremento de dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.
Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Abrilada.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Durante el tratamiento con Abrilada se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidrosadenitis supurativa.
La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este período de tiempo.
En caso de interrupción del tratamiento, puede volver a indicarse si se lo considera adecuado.
Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.
No hay uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de enfermedad de hidrosadenitis supurativa.

*Enfermedad de Crohn*
La dosis inicial recomendada de Abrilada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 160 mg en el Día 1 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido 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 adalimumab 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 su respuesta, se pueden beneficiar con un aumento de la dosis a 40 mg cada siete días u 80 mg cada dos semanas.
Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento 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 pediátrica*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 4. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn**

| Peso del Paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4 |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 40 mg en la semana 0 y 20 en la semana 2<br>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis:<br>• 80 mg en la semana 0 y 40 en la semana 2 | 20 mg en semana por medio |
| ≥ 40 kg | • 80 mg en la semana 0 y 40 en la semana 2<br>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis:<br>• 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2 | 40 mg en semana por medio |

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



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

*Colitis ulcerosa*
La dosis de inducción recomendada de Abrilada para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.
Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.
Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con adalimumab 40 mg en semana por medio, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.
Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con adalimumab no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

*Uveítis no infecciosa*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes adultos con uveítis no infecciosa es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial. El tratamiento con Abrilada se puede iniciar solo o en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico.

*Uveítis pediátrica*
La dosis recomendada de Abrilada en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con uveítis crónica no infecciosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.
En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

**Tabla 5. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con Uveítis**

| Peso del paciente | Régimen de Dosis |
|---|---|
| < 30 kg | 20 mg en semana por medio en combinación con metotrexato |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semana por medio en combinación con metotrexato |

Cuando se inicie la terapia con Abrilada, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años.
No hay datos de uso de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.
Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

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

***Poblaciones Especiales***
***Pacientes de edad avanzada****:*
Del número total de sujetos en estudios clínicos de tratamiento con adalimumab, 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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

***Otras indicaciones pediátricas:***
El uso de adalimumab 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 adalimumab en niños con peso <15 kg. La seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes pediátricos de indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil, artritis relacionada con entesitis, enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis pediátrica en placas, hidrosadenitis supurativa adolescente y uveítis pediátrica no han sido establecidas.

**Modo de Administración**
Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.

Abrilada debe ser empleado bajo la guía y supervisión de un médico. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Abrilada si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.
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.
Los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser descartado de acuerdo con los requisitos locales vigentes.
Ver Instrucciones para la preparación y administración de la inyección.

*Incompatibilidades*
Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco ampolla.

**CONTRAINDICACIONES**
Hipersensibilidad a adalimumab o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
*Infecciones*
Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, son más susceptibles de padecer infecciones graves, producidas por bacterias, micobacterias micosis invasivas (histoplasmosis, aspergilosis, coccidioideomicosis, diseminadas o extrapulmonares), virales, parasitarias u otras infecciones oportunistas. Sepsis, raros casos de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y pneumocystis también han sido informadas en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF. Otras infecciones serias observadas en estudios clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han informado hospitalizaciones o evoluciones fatales asociadas con infecciones. Muchas de las infecciones serias se presentaron en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con la enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.
Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente controlados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con adalimumab. El tratamiento con adalimumab no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con adalimumab en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver *Otras infecciones oportunistas*).
Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con adalimumab deben ser estrechamente controlados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de adalimumab debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

*Tuberculosis*



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.
Antes de iniciar el tratamiento con adalimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente sobre antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se deberá iniciar el tratamiento de infecciones tuberculosas latentes antes de comenzar la terapia con adalimumab. 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 alta prevalencia de tuberculosis, o en quienes hayan tenido un contacto estrecho con un paciente con tuberculosis activa.
Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.
Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con adalimumab.
En todas las situaciones descriptas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con adalimumab debe ser cuidadosamente considerado.
Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.
Si se diagnostica tuberculosis latente, se deberá iniciar el tratamiento con una profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento con adalimumab y de acuerdo con las recomendaciones locales.
Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con adalimumab en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.
El tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con adalimumab.
A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes en tratados con adalimumab. Pacientes tratados con adalimumab, con resultados negativos en las pruebas de detección de infección tuberculosa latente, desarrollaron tuberculosis activa, y algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa o para tuberculosis latente han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con agentes bloqueantes del TNF.
Los pacientes que reciben adalimumab deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque puede haber tests cutáneos para infección tuberculosa, falsamente negativos.
Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con adalimumab.

*Otras infecciones oportunistas*
Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales. Los pacientes que reciben bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias tales como histoplasmosis, coccidioideomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis, y otras infecciones oportunistas.
Aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave 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



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

*Reactivación de Hepatitis B*
Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral) incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. 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.
Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con adalimumab. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Se controlarán estrechamente los signos y síntomas de infección por activa VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con adalimumab. No existen datos adecuados de seguridad o eficacia acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con adalimumab e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

*Efectos neurológicos*
Los antagonistas del TNF incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben considerar con precaución el uso de adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con adalimumab y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis no infecciosa intermedia para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

*Reacciones alérgicas*
Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab durante los ensayos clínicos fueron raras. En el post-comercialización se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia, muy poco frecuentes, tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de adalimumab e iniciar el tratamiento apropiado.

*Inmunosupresión*
En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoidea que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o alteración en los recuentos de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

*Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos*
En las fases controladas de los estudios clínicos llevados a cabo con antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo 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. Existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoidea con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Durante los estudios abiertos, a largo plazo, realizados con 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, no se puede excluir un posible



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.
Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños y adolescentes tratados con agentes antagonistas del TNF Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, tales como linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. Las neoplasias se produjeron después de una mediana de 30 meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores después concomitantemente. Estos casos de informaron durante la experiencia post comercialización y derivan de distintas fuentes tales como registros e informes espontáneos post comercialización.
Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. 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 o 6-mercaptopurina y adalimumab debe ser cuidadosamente considerado. La asociación causal de LHECT con adalimumab no es clara.
No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con adalimumab.
En todos los pacientes, y en particular aquéllos con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento previo con PUVA, se debe examinar para descartar cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con adalimumab. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el empleo post comercialización de bloqueadores de TNF 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 TNF.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe realizar screening para neoplasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopía y biopsia según recomendaciones locales.

*Reacciones hematológicas*
En raras ocasiones se han descripto casos de pancitopenia incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descripto con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, tales como citopenias clínicamente significativas (ej. trombocitopenia, leucopenia). La relación causal de estos reportes con adalimumab permanece poco clara. Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, presencia de hematomas, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con adalimumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con adalimumab.

*Vacunas*
No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas a virus vivos en pacientes tratados con adalimumab.
En pacientes con artritis idiopática juvenil se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.
Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas a virus vivos. Se recomienda que los bebés expuestos en el 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.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*Insuficiencia cardíaca congestiva*
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 TNF 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 notificado casos de empeoramiento de la ICC en pacientes tratados con adalimumab, por lo que adalimumab deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y siempre bajo estricto monitoreo médico.
El tratamiento con adalimumab deberá ser discontinuado en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la ICC.

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

*Administración concomitante de ARME biológicos o antagonistas del TNF*
En ensayos clínicos se han observado infecciones serias con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleukina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.
Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros ARME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

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

*Obstrucción del intestino delgado*
La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica fija que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa estenosis.

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**
Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR en tratamiento con metotrexato en dosis estables, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de la concentración sérica de metotrexato. Por el contrario, después de dosis únicas o y múltiples de metotrexato, adalimumab demostró un aclaramiento reducido en un 29% y 44% respectivamente.
Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab o de metotrexato. No se han estudiado las interacciones entre adalimumab y otras drogas que no sean el metotrexato en estudios farmacocinéticos formales. En los estudios clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con agentes ARME de uso habitual (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, agentes antiinflamatorios no esteroides o analgésicos.
La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Administración concomitante de ARME biológicos o antagonistas del TNF*).
La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Administración concomitante de ARME biológicos o antagonistas del TNF*).



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad**
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad con dosis única, con dosis repetidas y genotoxicidad.
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con adalimumab para evaluar su potencial carcinogénico o su efecto sobre la fertilidad. No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos en el test de micronúcleos de ratón in vivo o en el Test de Ames, respectivamente.

**Fertilidad, Embarazo y Lactancia**
*Mujeres en edad fértil*
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras la aplicación de la última dosis de adalimumab.

*Embarazo*
Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos vivos con resultados conocidos, incluyendo más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.
Se realizó un estudio de toxicidad perinatal embrio fetal en monos cynomolgus con dosis de hasta 100 mg/kg (373 veces el ABC humana cuando se usa 40 mg SC) que reveló no evidencia de daño al feto debido a adalimumab. En una cohorte prospectiva de registro en embarazadas, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoidea (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre (grupo expuesto a adalimumab), y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los riesgos para el objetivo primario que era malformaciones fetales mayores (Odds Ratio ajustado 0,84, 95% IC 0,34, 2,05) así como tampoco hubo diferencias para los objetivos secundarios incluyendo defectos congénitos menores, aborto espontáneo, nacimiento pre-término, bajo peso al nacer, e infecciones oportunistas o serias. No hubo partos de fetos muertos ni malignidades reportadas. A pesar de que el registro tiene limitaciones metodológicas, los datos muestran que no hubo incremento de resultados adversos en el embarazo en mujeres con AR o EC tratadas con adalimumab en comparación con las no tratadas. Además, los datos de la vigilancia posterior a la comercialización no establecen la presencia de un riesgo asociado a las drogas. En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab.
Debido a la inhibición del TNFα, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.
Adalimumab podría pasar a través de la placenta al suero de infantes nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas a virus vivos (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

*Trabajo de Parto y Parto:* No se conocen los efectos de adalimumab sobre el trabajo de parto o el parto.

*Lactancia*
La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, adalimumab puede usarse durante la lactancia.

*Fertilidad*
No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Empleo en Pediatría**:
Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 2 años. La seguridad de adalimumab 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 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 capacidad para conducir y utilizar máquinas**
No se han realizado estudios respecto de los efectos sobre la habilidad de conducir y manejar maquinarias.

**REACCIONES ADVERSAS**
Resumen del perfil de seguridad
Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos estudios clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoidea reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis en placas, hidrosadenitis supurativa y uveítis.
Los datos están basados en estudios pivotales controlados que incluyeron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el período controlado.
La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los estudios pivotales fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,3 % para el 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 eventos adversos más comunes con adalimumab en estudios clínicos controlados.

Los eventos adversos, tanto clínicos como de la experiencia post-comercialización, por lo menos posiblemente relacionados con el adalimumab, se detallan por sistema de clasificación de órganos y frecuencia (muy frecuentes ≥1/10; frecuentes ≥1/100 a < 1/10; poco frecuentes ≥1/1000 a < 1/100; y raros ≥ 1/10000 a < 1/1000 en la tabla que figura a continuación. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las distintas indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS, aparece un asterisco (*) en la columna *Sistema de clasificación de órganos*.

**Reacciones adversas**

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones* | Muy frecuentes | Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus) |
| | Frecuentes | Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones bucales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | | |
|---|---|---|
| | | (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones |
| | Poco frecuentes | Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis [1)] |
| Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)* | Frecuentes | Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna. |
| | Poco frecuentes | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma** |
| | Raras | Leucemia [1)] |
| | No conocida | Linfoma hepatoesplénico de células T [1)], carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino de la piel)[1)] |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy frecuentes | Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia |
| | Frecuentes | Leucocitosis, trombocitopenia |
| | Poco frecuentes | Púrpura trombocitopénica idiopática |
| | Raras | Pancitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico* | Frecuentes | Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional) |
| | Poco frecuentes | Sarcoidosis [1)], vasculitis |
| | Raras | Anafilaxia [1)] |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Incremento de lípidos |
| | Frecuentes | Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio |
| Trastornos del Sistema nervioso* | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión del nervio radicular |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular [1)], temblor, neuropatía |
| | Raras | Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) [1)] |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos |
| | Poco frecuentes | Diplopía |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Vértigo |
| | Poco frecuentes | Sordera, tinnitus |
| Trastornos cardíacos* | Frecuentes | Taquicardia, |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio [1)], arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva |
| | Raras | Paro cardíaco |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión, rubor, hematomas |
| | Poco frecuentes | Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* | Frecuentes | Asma, disnea, tos |
| | Poco frecuentes | Embolia pulmonar[1)], enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, efusión pleural [1)] |
| | Raras | Fibrosis pulmonar [1)] |
| | Muy frecuentes | Dolor abdominal, náuseas y vómitos |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco |
| | Poco frecuentes | Pancreatitis, disfagia, edema facial |
| | Raras | Perforación intestinal [1)] |
| Trastornos hepatobiliares* | Muy frecuentes | Incremento de enzimas hepáticas |
| | Poco frecuentes | Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina |
| | Raras | Hepatitis, reactivación de la hepatitis B [1)], hepatitis autoinmune [1)] |
| | No conocida | Falla hepática [1)] |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Rash (incluyendo rash exfoliativo) |
| | Frecuentes | Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmo plantar) [1)], urticaria, aumento de hematomas (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecía [1)], prurito. |
| | Poco frecuentes | Sudores nocturnos, cicatrices |
| | Raras | Eritema multiforme [1)], síndrome de Stevens-Johnson [1)], angioedema [1)], vasculitis cutánea [1)], reacción liquenoide en la piel [1)] |
| | No conocida | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis [1)] |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy frecuentes | Dolor musculoesquelético |
| | Frecuentes | Espasmos musculares (incluyendo incrementos de la creatina fosfoquinasa plasmática) |
| | Poco frecuentes | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico |
| | Raras | Síndrome similar al lupus [1)] |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Insuficiencia renal, hematuria |
| | Poco frecuentes | Nocturia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* | Muy frecuentes | Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección) |
| | Frecuentes | Dolor de pecho, edema, pirexia [1)] |
| | Poco frecuentes | Inflamación |
| Pruebas de laboratorio* | Frecuentes | Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales. | Frecuentes | Alteraciones de la cicatrización |

* Se incluye información adicional en las secciones CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS
** incluyendo los estudios de extensión abierta
[1)] incluyendo datos de notificaciones espontáneas

Enfermedad intestinal de Behcet
El perfil de seguridad en el estudio japonés de enfermedad intestinal de Behcet fue similar al perfil de seguridad establecido a lo largo de las indicaciones de adalimumab.

Hidrosadenitis supurativa



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis no infecciosa
El perfil de seguridad para pacientes con uveítis no infecciosa tratados con adalimumab en semana por medio fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
*Reacciones en el lugar de inyección*
En los estudios controlados pivotales en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo o agente control. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

*Infecciones*
En los estudios controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y agente control. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.
La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y agente control.
En estudios controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por Neumocistis carinii, aspergilosis y listeriosis).

*Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos*
No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.
Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con adalimumab en adultos, que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica, psoriasis en placas, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), en una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control).
La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.
En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoidea, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente.
Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

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

*Efectos hepatobiliares*
En los estudios clínicos controlados fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.
En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis relacionada a entesitis, se produjo un aumento de ALT≥ 3 SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT≥ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.
En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un período de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.
En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento doble ajustada según el peso corporal, seguida de una dosis de inducción ajustada por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes desde el inicio.
En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un período de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.
No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.
En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la Semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con un período control de 12 a 16 semanas.
En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguido de una dosis de 40 mg en semana por medio empezando en la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4% en los pacientes del grupo control.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de falla hepática, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el período de post comercialización.

*Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina*
En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se observó una mayor incidencia de eventos adversos graves como neoplasias malignas e infecciones graves relacionadas con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

*Inmunogenicidad*
La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un incremento en el clearance y una reducción de la eficacia de adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la incidencia de los efectos adversos.
En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de entre 4 y 17 años, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 15,8 % (27/171) de los pacientes tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 25,6% (22/86), comparado con 5,9% (5/85) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato. En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o superior y un peso <15 kg, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 7% (1/15) de los pacientes, y era el único paciente que estaba recibiendo un tratamiento concomitante con metotrexato.
En pacientes con artritis asociada a entesitis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 10,9% (5/46) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no recibieron metotrexato de forma concomitante, la incidencia fue de 13,6% (3/22), comparado con el 8,3% (2/24) cuando adalimumab se utilizó como tratamiento adicional al metotrexato.
Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en estudios de artritis reumatoidea en fase I, II y III durante un período de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotales, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 5,5% (58/1053) de los pacientes tratados con adalimumab comparado con 0,5% (2/370) en pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4%, comparado con el 0,6% cuando se administraba adalimumab como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.
En pacientes con psoriasis pediátrica la presencia de anticuerpos anti-adalimumab fue detectada en 5/38 sujetos (13%) tratados con 0,8mg/kg de adalimumab en monoterapia.
En pacientes adultos con psoriasis la presencia de anticuerpos anti-adalimumab fue detectada en 77/920 sujetos (8,4%) tratados con 0,8 mg/kg con adalimumab en monoterapia.
En pacientes adultos con psoriasis en placas en monoterapia con adalimumab a largo plazo que participaron en un estudio de retiro y reanudación del tratamiento, la tasa de anticuerpos a adalimumab después de la reanudación del tratamiento (11 de los 482 sujetos, 2,3%) fue similar a la tasa observada antes del retiro (11 de los 590 sujetos, 1,9%).
En pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica activa de moderada a grave, la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab fue de 3,3% en pacientes que recibieron adalimumab.
En pacientes adultos con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7/269 sujetos (2,6%).
En pacientes adultos con uveítis no infecciosa, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 4,8% (12/249) de los pacientes tratados con adalimumab.
En pacientes con enfermedad de Behcet intestinal, los anticuerpos fueron identificados en 1/20 (5,0%) pacientes.
Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de anticuerpos con la de otros medicamentos.

<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

**SOBREDOSIFICACION**
No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los estudios clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**CONSERVACION**
Conservar la jeringa prellenada/lapicera prellenada a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

Cara jeringa prellenada/lapicera prellenada se puede almacenar sin refrigerar, a temperatura de hasta 30°C durante un solo período de hasta 30 días, pero sin superar la fecha de vencimiento del producto. La jeringa prellenada/lapicera prellenada se debe proteger de la luz y descartar si después de 30 días no se utiliza.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

**PRESENTACIÓN**
Abrilada, solución para inyección 40 mg/ 0,8 ml se presenta en:

- Envases que contienen 1 jeringa prellenada y 2 toallitas embebidas en alcohol, 2 jeringas prellenadas y 2 toallitas embebidas en alcohol, 4 jeringas prellenadas y 4 toallitas embebidas en alcohol, y 6 jeringas prellenadas y 6 toallitas embebidas en alcohol.

- Envases que contienen 1 lapicera prellenada y 2 toallitas embebidas en alcohol, 2 lapiceras prellenadas y 2 toallitas embebidas en alcohol, 4 lapiceras prellenadas y 4 toallitas embebidas en alcohol, y 6 lapiceras prellenadas y 6 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.
Ensamblado y acondicionado de lapiceras prellenadas: SHL Pharma LLC, 588 Jim Moran Boulevard, Deerfield Beach, Florida 33442, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
*LPD: 19/Jul/2019*

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección de uso pediátrico
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada Industria Estadounidense

**COMPOSICIÓN**
Cada frasco ampolla de 0,8 ml contiene: Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).
Excipientes: L-Histidina 0,63 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 2,51 mg, Edetato disódico dihidrato (EDTA) 0,04 mg, Sacarosa 68 mg, L-Metionina 0,16 mg, Polisorbato 80 0,16 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,8 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**
Inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Código ATC: L04AB04.

**INDICACIONES**
Abrilada puede administrarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME).

***Artritis idiopática juvenil (AIJ)***
Abrilada 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). Abrilada puede ser administrado combinado o en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando no fuera posible continuar el tratamiento con metotrexato.

***Artritis relacionada a entesitis***
Abrilada está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada a entesitis en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta inadecuada, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

***Psoriasis pediátrica en placas***
Abrilada está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa crónica en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

***Hidrosadenitis supurativa adolescente***
Abrilada está indicado en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa activa moderada a grave (acné inverso) en pacientes adolescentes desde los 12 años con respuesta inadecuada a terapia convencional sistémica.

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

***Uveítis pediátrica***
Abrilada está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional es inapropiada.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**
**Mecanismo de acción**

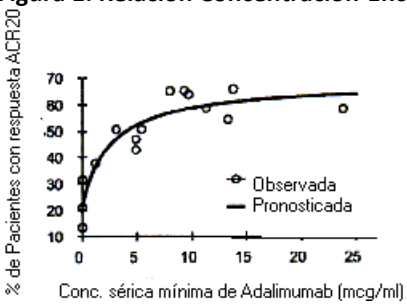


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Se une con gran afinidad y especificidad al TNF-alfa soluble (Factor de necrosis tumoral alfa) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab no se une a la linfotoxina (TNF-beta).
Adalimumab es producido por medio de tecnología del ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos.
Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una $CI_{50}$ de 0,1-0,2 nM).
El TNF es una citoquina natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. En pacientes con artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (APs) y espondilitis anquilosante (EA) se hallan niveles elevados de TNF 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 adalimumab 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 adalimumab ejerce estos efectos clínicos, se desconocen.

**Propiedades farmacodinámicas**
Tras el tratamiento con adalimumab, se observó una rápida disminución de los niveles de reactantes de fase aguda de la inflamación [concentración de proteína C reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)] y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con los niveles basales en pacientes con artritis reumatoidea. Los niveles plasmáticos de las metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-3) que participan en la remodelación tisular responsable de la destrucción del cartílago también disminuyeron tras la administración de adalimumab. Los pacientes con AR, APs y EA generalmente presentan anemia leve a moderada y recuentos linfocitarios disminuidos, así como recuentos elevados de neutrófilos y plaquetas. Los pacientes tratados con adalimumab generalmente presentaron mejoría de los signos hematológicos de inflamación crónica.En pacientes con artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidrosadenitis supurativa se ha observado un rápido descenso en los niveles de PCR, después del tratamiento con adalimumab. En pacientes con enfermedad de Crohn se observó una reducción en el número de células que expresan marcadores inflamatorios en el colon, tales como el antígeno leucocitario humano (HLA-DR) y la mieloperoxidasa (MPO), incluyendo una reducción significativa en la expresión del TNFα. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de cicatrización de la mucosa en pacientes tratados con adalimumab.
La relación concentración sérica-eficacia de adalimumab 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.

***Propiedades Farmacocinéticas***
Absorción



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, administrada a 59 sujetos sanos, la absorción y la distribución de adalimumab fue lenta, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 5 días después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio de adalimumab fue del 64%, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg.
Distribución y eliminación: La farmacocinética de dosis únicas de adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea se determinaron en varios estudios con dosis intravenosas que oscilaron en un rango de 0,25 a 10 mg/kg. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento (clearance) es de aproximadamente 12 ml/hora, el volumen de distribución (Vss) entre 4,7 y 6 litros, y la vida media de eliminación terminal promedio fue de aproximadamente dos semanas, oscilando entre 10 y 20 días según los estudios. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en cinco pacientes con artritis reumatoidea, oscilaron entre el 31 y el 96% de las plasmáticas.
**Farmacocinética en estado de equilibrio:**
Tras la administración subcutánea cada dos semanas de 24 mg/m$^2$ (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la Semana 20 a la 48) fue 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) con metotrexato concomitante. Las concentraciones de adalimumab en pacientes con peso < 30 kg que recibieron 20 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o en tratamiento concomitante con metotrexato, fueron 6,8 µg/ml y 10,9 µg/ml, respectivamente. La media en estado estacionario a través de las concentraciones séricas de adalimumab para pacientes con peso ≥ 30 kg que recibieron 40 mg de adalimumab por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o en tratamiento concomitante con metotrexato, fueron 6,6 µg/ml y 8,1 µg/ml, respectivamente.
En pacientes con AIJ que tenían de 2 a 4 años y un peso inferior a 15 kg que habían recibido una dosis de 24 mg/m$^2$ de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) con metotrexato concomitante.
Tras la administración de 24 mg/m$^2$ (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semana por medio en pacientes de 6 a 17 años con artritis relacionada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de 8,8 ± 6,6 µg/ml para adalimumab sin metotrexato concomitante y 11,8 ± 4,3 µg/ml con metotrexato concomitante.
Tras la administración subcutánea de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 40 mg) en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media (± DS) de las concentraciones de adalimumab en el punto mínimo del estado estacionario fue 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).
La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con hidrosadenitis supurativa se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética de otras indicaciones en pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis). La posología recomendada para hidrosadenitis supurativa en adolescentes de 40 mg semana por medio está estimada para mantener adalimumab sérico similar al observado en pacientes adultos con hidrosadenitis que reciben adalimumab 40 mg semanales.
En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a severamente activo, en la fase abierta la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las Semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de la superficie corporal hasta un peso máximo de 40 kg. En la Semana 4, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en grupos de tratamiento de mantenimiento según su peso corporal a la Dosis Estándar (40/20 mg semana por medio) o Dosis Baja (20/10 mg semana por medio). Las concentraciones medias (±DS) en suero de adalimumab alcanzadas en la Semana 4 fueron 15,7±6,6 µg/ml para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y 10,6±6,1 µg/ml para pacientes < 40 kg (80/40 mg). Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la concentración media (±DS) de adalimumab en la Semana 52 fue de 9,5±5,6 µg/ml para el grupo de la Dosis Estándar y 3,5±2,2 µg/ml para el grupo de Dosis Bajas. Las concentraciones medias se mantuvieron en los sujetos que continuaron el tratamiento con adalimumab semana por medio durante 52 semanas. En aquellos pacientes en los que se escaló la dosis a un régimen semanal, la concentración media (±DS) de adalimumab en la Semana 52 fue 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg semanalmente) y 6,7±3,5 (20/10 mg semanalmente).
La exposición de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis se predijo utilizando el modelo farmacocinético de población y la simulación basada en la farmacocinética de indicación cruzada en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica y artritis



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

relacionada a entesitis). No se dispone de datos de exposición clínica sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años. Las exposiciones estimadas indican que, en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.
En Adultos:
Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semana por medio en pacientes adultos con artritis reumatoidea (AR), la concentración valle promedio de adalimumab en el estado estacionario fue aproximadamente 5 microgramos/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 microgramos/ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en el estado estacionario aumentaron más o menos en forma proporcional con dosis subcutáneas de 20, 40 y 80 mg en 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 el aclaramiento (clearance) con el tiempo.
En pacientes adultos con psoriasis, la concentración valle media en el estado estacionario fue de 5 microgramos/ml durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semana por medio.
En pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de adalimumab en la Semana 0 seguido de 80 mg en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones séricas mínimas de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml en la Semana 2 y la Semana 4. La concentración media en el estado estacionario en la Semana 12 hasta la Semana 36 fue de aproximadamente 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg semanal.
En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semana por medio comenzando en la Semana 1, permitió alcanzar concentraciones medias en el estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.
En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml en la Semana 2 y Semana 4. Los niveles valle promedio en el estado estacionario de aproximadamente 7 microgramos/ml se observaron en la Semana 24 y Semana 56 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab semana por medio.
En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de adalimumab en la Semana 0, seguida de 80 mg de adalimumab en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml. Se observó una concentración media en el estado estacionario de niveles mínimos de 8 microgramos/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab en semana por medio.
En pacientes adultos con uveítis, una dosis de carga de 80 mg de adalimumab en la Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab en semana por medio comenzando en la Semana 1, permitió alcanzar concentraciones medias en el estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.
La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijo una exposición a adalimumab y eficacia similar en pacientes tratados con 80 mg cada dos semanas comparado con 40 mg semanal (incluyendo pacientes adultos con artritis reumatoidea, hidrosadenitis supurativa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o artritis psoriásica, pacientes con hidrosadenitis supurativa adolescente, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con enfermedad de Crohn).

Eliminación
Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de más de 1200pacientes revelaron que la coadministración de metotrexato tenía un efecto intrínseco sobre el clearance aparente de adalimumab (CL/F) (Ver Interacciones Medicamentosas). De acuerdo a lo esperado, hubo una tendencia hacia clearances aparentes mayores de adalimumab con el aumento del peso corporal y ante la presencia de anticuerpos anti-adalimumab.
También se predijeron aumentos menores en la depuración (clearance) aparente en pacientes con AR que recibieron dosis más bajas que la dosis recomendada y en pacientes con AR con concentraciones altas de factor reumatoideo o de proteína C-reactiva (PCR).
Probablemente estos aumentos no sean clínicamente importantes.

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



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**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.

**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 o hepática:** No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**
El tratamiento con Abrilada debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para el producto.
Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Abrilada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Posología
*Artritis idiopática juvenil*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular 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 Abrilada para pacientes desde los 2 años de edad con diagnóstico de artritis idiopática juvenil se basa en el peso corporal (Tabla 1). El metotrexato, los glucocorticoides, AINE y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

**Tabla 1. Dosis de Abrilada para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular**

| Peso del paciente | Posología |
|---|---|
| 10 kg hasta < 30 kg | 20 mg semana por medio |
| ≥ 30 kg | 40 mg semana por medio |

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con AIJ poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 kg.
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 hayan respondido en ese período de tiempo. No existe información relevante de adalimumab en niños menores de 2 años.

*Artritis relacionada a entesitis*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con artritis relacionada a entesitis a partir de 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2).

**Tabla 2. Dosis de Abrilada para Pacientes con Artritis relacionada a Entesitis**

| Peso del paciente | Posología |
|---|---|
| 15 kg hasta < 30 kg | 20 mg semana por medio |
| ≥ 30 kg | 40 mg semana por medio |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis relacionada a entesitis menores de 6 años.

*Psoriasis pediátrica en placas*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Abrilada se administra mediante inyección por vía subcutánea.

**Tabla 3. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con Psoriasis en Placas**

| Peso del paciente | Régimen de dosis |
|---|---|
| 15 kg hasta < 30 kg | Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados semana por medio empezando una semana después de la dosis inicial |
| ≥ 30 kg | Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial |

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este período de tiempo.
En el caso de que esté indicado el retratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.
No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

*Hidrosadenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)*
No hay estudios clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.
La dosis recomendada de Abrilada es de 80 mg en el Día 1 (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg vía inyección subcutánea cada dos semanas comenzando en la Semana 1.
En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada con adalimumab 40 mg en semana por medio, se puede considerar un incremento de dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.
Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Abrilada.
Durante el tratamiento con Abrilada se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidrosadenitis supurativa.
La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este período de tiempo.
En caso de interrupción del tratamiento, puede volver a indicarse si se lo considera adecuado.
Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.
No hay uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de enfermedad de hidrosadenitis supurativa.

*Enfermedad de Crohn pediátrica*
La dosis recomendada de Abrilada para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.

**Tabla 4. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con enfermedad de Crohn**

| Peso del Paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4 |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 40 mg en la semana 0 y 20 en la semana 2<br>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis:<br>• 80 mg en la semana 0 y 40 en la semana 2 | 20 mg en semana por medio |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | | |
|---|---|---|
| ≥ 40 kg | • 80 mg en la semana 0 y 40 en la semana 2<br>En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis:<br>• 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2 | 40 mg en semana por medio |

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:

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

Adalimumab no ha sido estudiado en niños con Enfermedad de Crohn menores de 6 años.
La continuación del tratamiento se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

*Uveítis pediátrica*
La dosis recomendada de Abrilada en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con uveítis crónica no infecciosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.
En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

**Tabla 5. Dosis de Abrilada para Pacientes Pediátricos con Uveítis**

| Peso del paciente | Régimen de Dosis |
|---|---|
| < 30 kg | 20 mg en semana por medio en combinación con metotrexato |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semana por medio en combinación con metotrexato |

Cuando se inicie la terapia con Abrilada, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de <30 kg o de 80 mg para pacientes ≥30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga en niños menores de 6 años.
No hay datos de uso de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.
Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

***Poblaciones Especiales***
***Pacientes de edad avanzada:*** Del número total de sujetos en estudios clínicos de tratamiento con adalimumab, 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.

***Otras indicaciones pediátricas:***
El uso de adalimumab 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 adalimumab en niños con peso <15 kg. La seguridad y eficacia de adalimumab en pacientes pediátricos de indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil, artritis relacionada con entesitis, enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis pediátrica en placas, n hidrosadenitis supurativa adolescente y uveítis pediátrica no ha sido establecidas.

**Modo de Administración**
Abrilada se administra en inyección por vía subcutánea.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Abrilada debe ser empleado bajo la guía y supervisión de un médico. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Abrilada si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.
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.
Los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser descartado de acuerdo con los requisitos locales vigentes.
Ver Instrucciones para la preparación y administración de la inyección.

*Incompatibilidades*
Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco ampolla.

**CONTRAINDICACIONES**
Hipersensibilidad a adalimumab o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
*Infecciones*
Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, son más susceptibles de padecer infecciones graves, producidas por bacterias, micobacterias micosis invasivas (histoplasmosis, aspergilosis, coccidioideomicosis, diseminadas o extrapulmonares), virales, parasitarias u otras infecciones oportunistas. Sepsis, raros casos de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y pneumocystis también han sido informadas en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF. Otras infecciones serias observadas en estudios clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han informado hospitalizaciones o evoluciones fatales asociadas con infecciones. Muchas de las infecciones serias se presentaron en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con la enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.
Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente controlados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con adalimumab. El tratamiento con adalimumab no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con adalimumab en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver *Otras infecciones oportunistas*).
Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con adalimumab deben ser estrechamente controlados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de adalimumab debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

*Tuberculosis*
Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.
Antes de iniciar el tratamiento con adalimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente sobre antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se deberá iniciar el tratamiento de infecciones tuberculosas latentes antes de comenzar la terapia con adalimumab. Cuando se realicen tests cutáneos de tuberculina para detectar una



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 alta prevalencia de tuberculosis, o en quienes hayan tenido un contacto estrecho con un paciente con tuberculosis activa.
Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.
Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con adalimumab.
En todas las situaciones descriptas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con adalimumab debe ser cuidadosamente considerado.
Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.
Si se diagnostica tuberculosis latente, se deberá iniciar el tratamiento con una profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento con adalimumab y de acuerdo con las recomendaciones locales.
Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con adalimumab en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.
El tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con adalimumab.
A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes en tratados con adalimumab. Pacientes tratados con adalimumab, con resultados negativos en las pruebas de detección de infección tuberculosa latente, desarrollaron tuberculosis activa, y algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa o para tuberculosis latente han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con agentes bloqueantes del TNF.
Los pacientes que reciben adalimumab deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque puede haber tests cutáneos para infección tuberculosa, falsamente negativos.
Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con adalimumab.

*Otras infecciones oportunistas*
Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales. Los pacientes que reciben bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias tales como histoplasmosis, coccidioideomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis, y otras infecciones oportunistas.
Aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave 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.

*Reactivación de Hepatitis B*



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral) incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. 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.
Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con adalimumab. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Se controlarán estrechamente los signos y síntomas de infección por activa VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con adalimumab. No existen datos adecuados de seguridad o eficacia acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento antiviral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con adalimumab e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

*Efectos neurológicos*
Los antagonistas del TNF incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben considerar con precaución el uso de adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con adalimumab y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis no infecciosa intermedia para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.

*Reacciones alérgicas*
Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab durante los ensayos clínicos fueron raras. En el post-comercialización se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia, muy poco frecuentes, tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de adalimumab e iniciar el tratamiento apropiado.

*Inmunosupresión*
En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoidea que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o alteración en los recuentos de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

*Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos*
En las partes controladas de los estudios clínicos llevados a cabo con antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo 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. Existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoidea con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Durante los estudios abiertos, a largo plazo, realizados con 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, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.
Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños y adolescentes tratados con agentes antagonistas del TNF Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, tales como linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las neoplasias se produjeron después de una mediana de 30 meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores después concomitantemente. Estos casos de informaron durante la experiencia post comercialización y derivan de distintas fuentes tales como registros e informes espontáneos post comercialización.
Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. 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 o 6-mercaptopurina y adalimumab debe ser cuidadosamente considerado. La asociación causal de LHECT con adalimumab no es clara.
No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con adalimumab.
En todos los pacientes, y en particular aquéllos con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis con antecedentes de tratamiento previo con PUVA, se debe examinar para descartar cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con adalimumab. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el empleo post comercialización de bloqueadores de TNF 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 TNF.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe realizar screening para neoplasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopía y biopsia según recomendaciones locales.

*Reacciones hematológicas*
En raras ocasiones se han descripto casos de pancitopenia incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descripto con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, tales como citopenias clínicamente significativas (ej. trombocitopenia, leucopenia). La relación causal de estos reportes con adalimumab permanece poco clara. Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, presencia de hematomas, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con adalimumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con adalimumab.

*Vacunas*
No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas a virus vivos en pacientes tratados con adalimumab.
En pacientes con artritis idiopática juvenil se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.
Los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas a virus vivos. Se recomienda que los bebés expuestos en el 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*
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 TNF se informó de un mayor índice de eventos adversos serios relacionados con la ICC, incluido empeoramiento de la ICC existente y



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

manifestación de nueva ICC. También se han notificado casos de empeoramiento de la ICC en pacientes tratados con adalimumab, por lo que adalimumab deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y siempre bajo estricto monitoreo médico.
El tratamiento con adalimumab deberá ser discontinuado en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la ICC.

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

*Administración concomitante de ARME biológicos o antagonistas del TNF*
En ensayos clínicos se han observado infecciones serias con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleukina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.
Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros ARME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

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

*Obstrucción del intestino delgado*
La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica fija que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa estenosis.

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**
Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR en tratamiento con metotrexato en dosis estables, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de la concentración sérica de metotrexato. Por el contrario, después de dosis únicas o y múltiples de metotrexato, adalimumab demostró un aclaramiento reducido en un 29% y 44% respectivamente.
Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab o de metotrexato. No se han estudiado las interacciones entre adalimumab y otras drogas que no sean el metotrexato en estudios farmacocinéticos formales. En los estudios clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con agentes ARME de uso habitual (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, agentes antiinflamatorios no esteroides o analgésicos.
La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Administración concomitante de ARME biológicos o antagonistas del TNF*).
La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Administración concomitante de ARME biológicos o antagonistas del TNF*).
**Interacción Droga/ Tests de laboratorio**: No se conocen interacciones entre adalimumab y pruebas de laboratorio.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad**
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad con dosis única, con dosis repetidas y genotoxicidad.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

**Fertilidad, Embarazo y Lactancia**
*Mujeres en edad fértil*
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras la aplicación de la última dosis de adalimumab.

*Embarazo*
Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos vivos con resultados conocidos, incluyendo más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.
Se realizó un estudio de toxicidad perinatal embrio fetal en monos cynomolgus con dosis de hasta 100 mg/kg (373 veces el ABC humana cuando se usa 40 mg SC) que reveló no evidencia de daño al feto debido a adalimumab. En una cohorte prospectiva de registro en embarazadas, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoidea (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre (grupo expuesto a adalimumab), y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los riesgos para el objetivo primario que era malformaciones fetales mayores (Odds Ratio ajustado 0,84, 95% IC 0,34, 2,05) así como tampoco hubo diferencias para los objetivos secundarios incluyendo defectos congénitos menores, aborto espontáneo, nacimiento pre-término, bajo peso al nacer, e infecciones oportunistas o serias. No hubo partos de fetos muertos ni malignidades reportadas. A pesar de que el registro tiene limitaciones metodológicas, los datos muestran que no hubo incremento de resultados adversos en el embarazo en mujeres con AR o EC tratadas con adalimumab en comparación con las no tratadas. Además, los datos de la vigilancia posterior a la comercialización no establecen la presencia de un riesgo asociado a las drogas. En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab.
Debido a la inhibición del TNFα, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.
Adalimumab podría pasar a través de la placenta al suero de infantes nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas a virus vivos (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

*Trabajo de Parto y Parto:* No se conocen los efectos de adalimumab sobre el trabajo de parto o el parto.

*Lactancia*
La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, adalimumab puede usarse durante la lactancia.

*Fertilidad*
No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad.

**Empleo en Pediatría**:
Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 2 años. La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos fue generalmente similar a la observada en adultos, con ciertas excepciones (ver REACCIONES ADVERSAS).



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Empleo en Geriatría**:
De la cantidad total de sujetos estudiados en los estudios clínicos llevados a cabo con 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 capacidad para conducir y utilizar máquinas**
No se han realizado estudios respecto de los efectos sobre la habilidad de conducir y manejar maquinarias.

**REACCIONES ADVERSAS**
Resumen del perfil de seguridad
Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos estudios clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoidea reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis en placas, hidrosadenitis supurativa y uveítis.
Los datos están basados en estudios pivotales controlados que incluyeron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el período controlado.
La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los estudios pivotales fue 5,9% para los pacientes tratados con adalimumab y 5,3 % para el 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 eventos adversos más comunes con adalimumab en estudios clínicos controlados.

Los eventos adversos, tanto clínicos como de la experiencia post-comercialización, por lo menos posiblemente relacionados con el adalimumab, se detallan por sistema de clasificación de órganos y frecuencia (muy frecuentes ≥1/10; frecuentes ≥1/100 a < 1/10; poco frecuentes ≥1/1000 a < 1/100; y raros ≥ 1/10000 a < 1/1000 en la tabla que figura a continuación. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las distintas indicaciones. En los casos en los que se incluye información adicional en las secciones CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS, aparece un asterisco (*) en la columna *Sistema de clasificación de órganos*.

**Reacciones adversas**

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones* | Muy frecuentes | Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus) |
| | Frecuentes | Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones bucales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones |
| | Poco frecuentes | Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | | |
|---|---|---|
| | | coccidioidomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis [1)] |
| Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)* | Frecuentes | Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna. |
| | Poco frecuentes | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma** |
| | Raras | Leucemia [1)] |
| | No conocida | Linfoma hepatoesplénico de células T [1)], carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino de la piel)[1)] |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy frecuentes | Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia |
| | Frecuentes | Leucocitosis, trombocitopenia |
| | Poco frecuentes | Púrpura trombocitopénica idiopática |
| | Raras | Pancitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico* | Frecuentes | Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional) |
| | Poco frecuentes | Sarcoidosis [1)], vasculitis |
| | Raras | Anafilaxia [1)] |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Incremento de lípidos |
| | Frecuentes | Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio |
| Trastornos del Sistema nervioso* | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión del nervio radicular |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular [1)], temblor, neuropatía |
| | Raras | Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) [1)] |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos |
| | Poco frecuentes | Diplopía |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Vértigo |
| | Poco frecuentes | Sordera, tinnitus |
| Trastornos cardíacos* | Frecuentes | Taquicardia, |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio [1)], arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva |
| | Raras | Paro cardíaco |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión, rubor, hematomas |
| | Poco frecuentes | Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* | Frecuentes | Asma, disnea, tos |
| | Poco frecuentes | Embolia pulmonar[1)], enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, efusión pleural [1)] |
| | Raras | Fibrosis pulmonar [1)] |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Dolor abdominal, náuseas y vómitos |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco |
| | Poco frecuentes | Pancreatitis, disfagia, edema facial |
| | Raras | Perforación intestinal [1)] |



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos hepatobiliares* | Muy frecuentes | Incremento de enzimas hepáticas |
| | Poco frecuentes | Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina |
| | Raras | Hepatitis, reactivación de la hepatitis B [1)], hepatitis autoinmune [1)] |
| | No conocida | Falla hepática [1)] |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Rash (incluyendo rash exfoliativo) |
| | Frecuentes | Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmo plantar) [1)], urticaria, aumento de hematomas (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecía [1)], prurito. |
| | Poco frecuentes | Sudores nocturnos, cicatrices |
| | Raras | Eritema multiforme [1)], síndrome de Stevens-Johnson [1)], angioedema [1)], vasculitis cutánea [1)], reacción liquenoide en la piel [1)] |
| | No conocida | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis [1)] |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy frecuentes | Dolor musculoesquelético |
| | Frecuentes | Espasmos musculares (incluyendo incrementos de la creatina fosfoquinasa plasmática) |
| | Poco frecuentes | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico |
| | Raras | Síndrome similar al lupus [1)] |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Insuficiencia renal, hematuria |
| | Poco frecuentes | Nocturia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* | Muy frecuentes | Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección) |
| | Frecuentes | Dolor de pecho, edema, pirexia [1)] |
| | Poco frecuentes | Inflamación |
| Pruebas de laboratorio* | Frecuentes | Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales. | Frecuentes | Alteraciones de la cicatrización |

* Se incluye información adicional en las secciones CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS
** incluyendo los estudios de extensión abierta
[1)] incluyendo datos de notificaciones espontáneas

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Reacciones en el lugar de inyección*

En los estudios controlados pivotales en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación), comparado con el 7,2% de los pacientes tratados con placebo o agente control. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*Infecciones*
En los estudios controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y agente control. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.
La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y agente control.
En estudios controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por Neumocistis carinii, aspergilosis y listeriosis).

*Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos*
No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.
Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con adalimumab en adultos, que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica, psoriasis en placas, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), en una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control).
La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95%) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.
Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.
En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoidea, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente .
Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

*Efectos hepatobiliares*
En los estudios clínicos controlados fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.
En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT≥ 3 SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT≥ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.
En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un período de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.
En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento doble ajustada según el peso corporal, seguida de una dosis de inducción ajustada por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes desde el inicio.
En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un período de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.
No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.
En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la Semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con un período control de 12 a 16 semanas.
En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguido de una dosis de 40 mg en semana por medio empezando en la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4% en los pacientes del grupo control.
En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de falla hepática, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el período de post comercialización.

*Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina*
En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se observó una mayor incidencia de eventos adversos graves como neoplasias malignas e infecciones graves relacionadas con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

*Inmunogenicidad*



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con un incremento en el clearance y una reducción de la eficacia de adalimumab. No existe una correlación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la incidencia de los efectos adversos.
En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de entre 4 y 17 años, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 15,8 % (27/171) de los pacientes tratados con adalimumab. En pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue de 25,6% (22/86), comparado con 5,9% (5/85) cuando adalimumab se administraba como terapia adicional al metotrexato. En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o superior y un peso <15 kg, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 7% (1/15) de los pacientes, y era el único paciente que estaba recibiendo un tratamiento concomitante con metotrexato.
En pacientes con artritis asociada a entesitis, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 10,9% (5/46) de los pacientes tratados con adalimumab. En los pacientes que no recibieron metotrexato de forma concomitante, la incidencia fue de 13,6% (3/22), comparado con el 8,3% (2/24) cuando adalimumab se utilizó como tratamiento adicional al metotrexato.
Se determinaron a varios tiempos los anticuerpos anti-adalimumab en pacientes en estudios de artritis reumatoidea en fase I, II y III durante un período de 6 a 12 meses. En los ensayos pivotales, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 5,5% (58/1053) de los pacientes tratados con adalimumab comparado con 0,5% (2/370) en pacientes tratados con placebo. En los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato, la incidencia fue del 12,4%, comparado con el 0,6% cuando se administraba adalimumab como terapia adicional (*add-on*) al metotrexato.
En pacientes con psoriasis pediátrica la presencia de anticuerpos anti-adalimumab fue detectada en 5/38 sujetos (13%) tratados con 0,8mg/kg de adalimumab en monoterapia.
En pacientes adultos con psoriasis la presencia de anticuerpos anti-adalimumab fue detectada en 77/920 sujetos (8,4%) tratados con 0,8 mg/kg con adalimumab en monoterapia.
En pacientes adultos con psoriasis en placas en monoterapia con adalimumab a largo plazo que participaron en un estudio de retiro y reanudación del tratamiento, la tasa de anticuerpos a adalimumab después de la reanudación del tratamiento (11 de los 482 sujetos, 2,3%) fue similar a la tasa observada antes del retiro (11 de los 590 sujetos, 1,9%).
En pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica activa de moderada a grave, la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab fue de 3,3% en pacientes que recibieron adalimumab.
En pacientes adultos con enfermedad de Crohn, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en 7/269 sujetos (2,6%).
En pacientes adultos con uveítis no infecciosa, se identificaron anticuerpos anti-adalimumab en un 4,8% (12/249) de los pacientes tratados con adalimumab.
Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada medicamento, no es apropiado comparar la incidencia de anticuerpos con la de otros medicamentos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

**SOBREDOSIFICACION**
No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los estudios clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**CONSERVACION**



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservar el frasco ampolla a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

Cara frasco ampolla se puede almacenar sin refrigerar, a temperatura de hasta 30°C durante un solo período de hasta 30 días, pero sin superar la fecha de vencimiento del producto. El frasco ampolla se debe proteger de la luz y descartar si después de 30 días no se utiliza.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

**PRESENTACIÓN**
Abrilada, solución para inyección 40 mg/ 0,8 ml se presenta en envases que contienen 2 frascos ampolla mono dosis, 2 jeringas estériles vacías para inyección, 2 agujas, 2 adaptadores de frasco ampolla y 4 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
*LPD: 24/Ene/2019*

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2023-09255561-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Enero de 2023

**Referencia:** PROSPECTOS 1-47-2002-000355-22-9

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.25 11:23:04 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.25 11:23:05 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO - Información para el paciente**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada Industria Estadounidense

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Abrilada y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Abrilada
3. Cómo usar Abrilada
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Abrilada
6. Contenido del envase e información adicional

## 1. Qué es Abrilada y para qué se utiliza

Abrilada contiene un principio activo llamado adalimumab.
Abrilada se usa para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis reumatoidea,
- artritis idiopática juvenil,
- artritis relacionada a entesitis,
- espondilitis anquilosante,
- espondiloartritis axial no radiográfica,
- artritis psoriásica,
- psoriasis en placas,
- hidrosadenitis supurativa,
- enfermedad de Crohn,
- colitis ulcerosa,
- uveítis no infecciosa,
- enfermedad intestinal de Behcet.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a un blanco específico del cuerpo.
El blanco de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descriptas arriba. Mediante el ataque al TNFα, Abrilada disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

*Artritis reumatoidea*
La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones.
Abrilada se utiliza para tratar la artritis reumatoidea en adultos. Si usted padece artritis reumatoidea activa moderada a grave, puede que se le administren antes otros medicamentos modificadores de la enfermedad,



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tales como metotrexato. En caso de que la respuesta a estos medicamentos no sea suficiente, se le administrará Abrilada para tratar su artritis reumatoidea.
Abrilada también puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoidea grave, activa y progresiva sin tratamiento previo con metotrexato.
Abrilada ha demostrado reducir el daño de los cartílagos y huesos de las articulaciones producido por la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.
Habitualmente Abrilada se usa junto con metotrexato. Si su médico determina que el metotrexato no es apropiado, Abrilada puede administrarse solo.

*Artritis idiopática juvenil y artritis relacionada a entesitis*
La artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis relacionada a entesitis son enfermedades inflamatorias.
Abrilada se utiliza para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis relacionada a entesitis.
Puede haber recibido primero otros fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato. Si no responde suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Abrilada para tratar su artritis idiopática poliarticular o artritis relacionada a entesitis.

*Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica*
La espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial no radiográfica son enfermedades inflamatorias que afectan la articulación sacroilíaca y/o la columna vertebral.
Abrilada se utiliza para tratar la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial no radiográfica en adultos.
Si tiene espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica, será tratado primero con otros medicamentos y si no responde suficientemente a esos medicamentos, recibirá Abrilada para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

*Artritis psoriásica*
La artritis psoriásica es una inflamación de las articulaciones asociada con la psoriasis.
Abrilada se utiliza para tratar la artritis psoriásica en adultos. Se ha demostrado que Abrilada reduce el daño articular que produce la enfermedad en el cartílago y en el hueso y mejora el rendimiento físico.

*Psoriasis en placas en adultos y niños*
La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa áreas enrojecidas, escamosas, con costras y cubiertas por escamas plateadas. La psoriasis en placas también puede afectar las uñas, provocando que se deterioren, se engrosen y se levanten del lecho de la uña, lo cual puede ser doloroso. Se cree que la psoriasis está causada por un defecto en el sistema inmune del cuerpo que lleva a un incremento en la producción de células de la piel.
Abrilada se utiliza para tratar la psoriasis en placas de moderada a severa en adultos.
Abrilada también se utiliza para tratar la psoriasis en placas grave en niños y adolescentes entre 4 y 17 años de edad que no hayan respondido o no sean buenos candidatos para terapia tópica y fototerapias.

*Hidrosadenitis supurativa en adultos y adolescentes*
La hidrosadenitis supurativa (a veces denominada acné inverso) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel y a menudo dolorosa. Los síntomas pueden incluir nódulos sensibles (bultos) y abscesos (forúnculos) que pueden secretar pus. Normalmente afecta a áreas específicas de la piel, como debajo del pecho, de las axilas, zona interior de los muslos, ingle y nalgas. También puede haber cicatrices en las áreas afectadas.
Abrilada se utiliza para tratar la hidrosadenitis supurativa en adultos y adolescentes a partir de 12 años.
Abrilada puede reducir el número de nódulos y abscesos, y el dolor que normalmente va asociado a esta enfermedad. Puede haber recibido otros medicamentos previamente. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, recibirá Abrilada.

*Enfermedad de Crohn en adultos y niños*
La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto digestivo.
Abrilada se utiliza para tratar la enfermedad de Crohn en adultos y niños a partir de los 6 años de edad. Si padece enfermedad de Crohn será tratado primero con otros medicamentos. Si no responde suficientemente a estos medicamentos, recibirá Abrilada para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn.

*Colitis ulcerosa*
La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Abrilada se utiliza para tratar la colitis ulcerosa en adultos. Si usted sufre colitis ulcerosa primero le recetarán otros medicamentos. Si usted no responde bien a estos medicamentos, le recetarán Abrilada para reducir los signos y los síntomas de su enfermedad.

*Uveítis no infecciosa en adultos y niños*
La uveítis no infecciosa es una enfermedad inflamatoria que afecta a ciertas partes del ojo.
Abrilada se utiliza para tratar
- adultos con uveítis no infecciosa con inflamación que afecta a la parte posterior del ojo.
- niños desde los 2 años de edad con uveítis crónica no infecciosa con inflamación que afecta a la parte frontal del ojo.

Esta inflamación puede conducir a una disminución de la visión y/o la presencia de motas en el ojo (puntos negros o líneas delgadas que se mueven a lo largo del campo de visión). Abrilada actúa reduciendo esta inflamación.

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

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Abrilada

**No debe recibir Abrilada:**
- Si es alérgico (hipersensible) a adalimumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa (ver "Advertencias y precauciones"). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.
- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver "Advertencias y precauciones").

**Advertencias y precauciones**
Consulte a su médico, antes de empezar a usar Abrilada.

Reacciones alérgicas
- Si nota una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Abrilada y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infecciones
- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Abrilada. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Abrilada podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros gérmenes oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Abrilada.

Tuberculosis
- Dado que se han informado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Abrilada. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina).
- Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis.
- Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/Infecciones recurrentes
- Avise a su médico si reside o viaja por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas (muy frecuentes).
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.
- Debe prestar especial atención a los signos de infección mientras está siendo tratado con Abrilada. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.

Virus de Hepatitis B
- Informe a su médico si es portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Abrilada puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

Pacientes mayores de 65 años
- Si tiene más de 65 años puede ser más susceptible de padecer infecciones mientras está en tratamiento con Abrilada. Tanto usted como su médico deben prestar atención especial a la aparición de signos de infección mientras esté siendo tratado con Abrilada. Es importante informar a su médico si tiene síntomas de infecciones, como fiebre, heridas, sensación de cansancio o problemas dentales.

Cirugía o intervención dental
- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está recibiendo Abrilada. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Abrilada.

Enfermedad desmielinizante
- Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe o no continuar en tratamiento con Abrilada. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas
- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con Abrilada. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que los niños actualicen su calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Abrilada. Si recibe Abrilada mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis de Abrilada que haya recibido durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Abrilada durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo puede recibir o no alguna vacuna (por ejemplo, vacuna BGG).

Insuficiencia cardíaca congestiva
- Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Abrilada, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si debe seguir tomando Abrilada.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fiebre, presencia de hematomas, sangrado o palidez

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, hematomas o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con Abrilada u otros agentes que bloquean el TNF. Las personas con artritis reumatoidea de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático), o leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea).
- Si está en tratamiento con Abrilada el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con Abrilada. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina.
- Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Abrilada.
- Además, se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan Abrilada. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.

Enfermedad autoinmune

- En raras ocasiones el tratamiento con Abrilada podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte a su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Abrilada.
- No administre Abrilada a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil.

**Otros medicamentos y Abrilada**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Abrilada se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro), esteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

No debe utilizar Abrilada junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

**Embarazo y lactancia**

Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después de aplicarse la última dosis de Abrilada.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.

Abrilada debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.

Según un estudio de pacientes embarazadas, no hubo un mayor riesgo de defectos congénitos, entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas.

Abrilada puede usarse durante la lactancia.

Si utiliza Abrilada mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Abrilada durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección "Advertencias y precauciones".

**Conducción y uso de máquinas**
La influencia de Abrilada sobre la capacidad para conducir, andar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de utilizar Abrilada.

## 3. Cómo se le administrará Abrilada

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le puede prescribir otra dosis de Abrilada si necesita una dosis diferente.

Abrilada se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

*Adultos con artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial no radiográfica:*
La dosis utilizada en adultos con artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados semana por medio como dosis única.
En el caso de la artritis reumatoidea el tratamiento con metotrexato se mantiene durante el uso de Abrilada. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, Abrilada puede administrarse solo.
Si usted padece artritis reumatoidea y no recibe metotrexato durante su tratamiento con Abrilada, su médico puede decidir darle 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

*Artritis idiopática juvenil*
- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con 10 kg de peso hasta 30 kg*

La dosis recomendada de Abrilada es 20 mg semana por medio.

- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Abrilada es 40 mg semana por medio.

*Artritis relacionada a entesitis*
- Niños y adolescentes desde 6 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg

La dosis recomendada de Abrilada es 20 mg semana por medio.

- *Niños y adolescentes desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Abrilada es 40 mg semana por medio.

*Adultos con psoriasis en placas:*
La posología normal en adultos con psoriasis consiste en una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 40 mg semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Abrilada durante tanto tiempo como le haya indicado su médico. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

*Psoriasis pediátrica en placas:*
- *Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg*

La dosis recomendada de Abrilada es una dosis inicial de 20 mg seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semana por medio.

- *Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Abrilada es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semana por medio.

*Adultos con hidrosadenitis supurativa:*



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis habitual para la hidrosadenitis supurativa es de una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de una dosis de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después. Después de dos semanas más, continuar con una dosis de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas, según se lo haya recetado su médico.
Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

*Hidrosadenitis supurativa adolescente*
*Adolescentes con hidrosadenitis supurativa a partir de 12 hasta 17 años de edad, con un peso de 30 kg o más:*
La dosis recomendada de Abrilada es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguido de 40 mg en semana por medio comenzando una semana después. Si tiene una respuesta inadecuada a Abrilada 40 mg en semanas alternas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.
Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

*Adultos con enfermedad de Crohn:*
El régimen de dosificación habitual para la enfermedad de Crohn es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente, seguido de 40 mg en semana por medio comenzando dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después y a partir de entonces 40 mg en semana por medio. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

*Enfermedad de Crohn pediátrica:*
- *Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso menor a 40 kg*

El régimen de dosificación habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.
A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semana por medio. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

- *Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más*

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.
A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

*Adultos con colitis ulcerosa:*
La posología normal en adultos con colitis ulcerosa es de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos) en la Semana 0 y de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) en la Semana 2 y a partir de entonces 40 mg en semana por medio. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

*Adultos con uveítis no infecciosa:*
La dosis habitual en adultos con uveítis no infecciosa es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones en un día), seguida de 40 mg en semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial. Debe continuar inyectándose Abrilada durante el tiempo que le haya indicado su médico.
En uveítis no infecciosa, se puede continuar el tratamiento con corticoesteroides u otros medicamentos que afectan el sistema inmune. Abrilada también se puede administrar solo.

*Uveítis no infecciosa pediátrica:*
- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso menor a 30 kg*

La dosis habitual de Abrilada es de 20 mg en semana por medio junto con metotrexato.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Su médico puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más*

La dosis habitual de Abrilada es de 40 mg en semana por medio junto con metotrexato.
Su médico puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

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

**Forma y vía de administración**
Abrilada se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

**Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Abrilada**
Las instrucciones de uso de Abrilada están detalladas en la sección Instrucciones para la preparación y administración de la inyección. Léalas con atención y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero/a le enseñará cómo ponerse la inyección usted mismo. No intente ponerse la inyección antes de tener la seguridad de haber entendido cómo la debe preparar y administrar. Tras un entrenamiento apropiado, puede inyectarse a sí mismo u otra persona, por ejemplo, un familiar o un amigo.
No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

**Si usa más Abrilada de lo que debe**
Si accidentalmente se inyecta una cantidad mayor de Abrilada o si se inyecta con más frecuencia que la pautada por su médico, debe informar de ello a su médico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

**Si usa menos Abrilada de lo que debe**
Si accidentalmente se inyecta una cantidad menor de Abrilada o si se inyecta con más frecuencia que la pautada por su médico, debe informar de ello a su médico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

**Si olvidó usar Abrilada**
Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Abrilada tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

**Si interrumpe el tratamiento con Abrilada**
La decisión de dejar de usar Abrilada debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 4 meses después de la última inyección de Abrilada.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos:
- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:
- signos de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio;
- tos;
- hormigueo;
- entumecimiento;
- visión doble;
- debilidad en brazos o piernas;
- una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, moretones, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal;
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor muscular.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo (septicemia) y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones orales (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo;
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas;
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moretones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema;
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moretones;
- problemas de cicatrización.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía;
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema facial;
- inflamación de la vesícula, piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado;
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- paro cardíaco;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal;
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (los síntomas tempranos incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido);
- edema facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (inflamación localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- falla hepática;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados en los ensayos clínicos no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
- recuentos bajos en sangre para glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Comunicación de efectos adversos**
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: htpp://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o comunicarse con ANMAT Responde al 0800-333-1234**

## 5. Conservación de Abrilada

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta del envase.
Conservar la jeringa prellenada/la lapicera prellenada a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar una jeringa prellenada/una lapicera prellenada individual de Abrilada a temperatura ambiente (hasta un máximo de 30ºC) durante un período máximo de 30 días (asegúrese de protegerlo de la luz), pero sin superar la fecha de vencimiento del producto. Una vez que se ha sacado de la heladera para almacenar la jeringa prellenada/ la lapicera prellenada a temperatura ambiente, debe usarla en los siguientes 30 días o desecharla, incluso si la vuelve a guardar en la heladera.
Debe anotar la fecha en la que retiró la jeringa prellenada/la lapicera prellenada de la heladera, y la fecha después de la cual debe desechar la jeringa prellenada/ la lapicera prellenada.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Abrilada
El principio activo es adalimumab.

- Cada jeringa prellenada/lapicera prellenada de 0,8 ml contiene Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).
- Los demás componentes son L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidrato, Edetato disódico dihidrato (EDTA), Sacarosa, L-Metionina, Polisorbato 80 y Agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Abrilada es una solución estéril para inyección contenida en una jeringa prellenada/una lapicera prellenada de vidrio.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

**PRESENTACIÓN**
Abrilada, solución para inyección 40 mg/ 0,8 ml se presenta en:

- Envases que contienen 1 jeringa prellenada y 2 toallitas embebidas en alcohol, 2 jeringas prellenadas y 2 toallitas embebidas en alcohol, 4 jeringas prellenadas y 4 toallitas embebidas en alcohol, y 6 jeringas prellenadas y 6 toallitas embebidas en alcohol.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Envases que contienen 1 lapicera prellenada y 2 toallitas embebidas en alcohol, 2 lapiceras prellenadas y 2 toallitas embebidas en alcohol, 4 lapiceras prellenadas y 4 toallitas embebidas en alcohol, y 6 lapiceras prellenadas y 6 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.
Ensamblado y acondicionado de lapiceras prellenadas: SHL Pharma LLC, 588 Jim Moran Boulevard, Deerfield Beach, Florida 33442, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
*LPD: 19/Jul/2019*

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**PROYECTO DE PROSPECTO – Información para el paciente**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección de uso pediátrico
40 mg/0,8 ml

Venta bajo receta archivada Industria Estadounidense

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Abrilada y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Abrilada
3. Cómo usar Abrilada
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Abrilada
6. Contenido del envase e información adicional

## 1. Qué es Abrilada y para qué se utiliza

Abrilada contiene un principio activo llamado adalimumab.
Abrilada se usa para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- artritis idiopática juvenil,
- artritis relacionada a entesitis,
- psoriasis pediátrica en placas,
- hidrosadenitis supurativa adolescente,
- enfermedad de Crohn pediátrica,
- uveitis pediátrica.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que atacan a un blanco específico del cuerpo.
El blanco de adalimumab es otra proteína llamada factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), que interviene en el sistema inmune (defensa) y se encuentra en niveles elevados en las enfermedades inflamatorias descriptas arriba. Mediante el ataque al TNFα, Abrilada disminuye el proceso de inflamación en esas enfermedades.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Abrilada

**No debe recibir Abrilada:**

- Si es alérgico (hipersensible) a adalimumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa (ver “Advertencias y precauciones”). En caso de tener síntomas de cualquier infección, por ejemplo: fiebre, heridas, cansancio, problemas dentales, es importante que informe a su médico.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si padece insuficiencia cardíaca moderada o grave. Es importante que le diga a su médico si ha tenido o tiene algún problema cardíaco serio (ver "Advertencias y precauciones").

**Advertencias y precauciones**
Consulte a su médico, antes de empezar a usar Abrilada.

Reacciones alérgicas
- Si nota una reacción alérgica con síntomas como opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareo, hinchazón o sarpullido, interrumpa la administración de Abrilada y póngase en contacto con su médico inmediatamente ya que, en casos raros, estas reacciones pueden poner en peligro la vida.

Infecciones
- Si padece cualquier infección, incluyendo las crónicas o las localizadas (por ejemplo: una úlcera en la pierna), consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento con Abrilada. Si no está seguro, póngase en contacto con su médico.
- Con el tratamiento con Abrilada podría contraer infecciones con más facilidad. Este riesgo puede ser mayor si tiene dañados los pulmones. Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, parásitos o bacterias u otros gérmenes oportunistas y sepsis que podrían, en casos raros, poner en peligro su vida. Por esta razón es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Abrilada.

Tuberculosis
- Dado que se han informado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con adalimumab, su médico le examinará en busca de signos o síntomas de tuberculosis antes de comenzar su tratamiento con Abrilada. Esto incluirá la realización de una evaluación médica minuciosa, incluyendo su historia médica y las pruebas apropiadas de diagnóstico (por ejemplo, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina).
- Es muy importante que informe a su médico en caso de haber padecido tuberculosis o haber estado en contacto con un paciente de tuberculosis.
- Se puede desarrollar tuberculosis durante el tratamiento incluso si usted ha recibido el tratamiento preventivo para la tuberculosis.
- Si apareciesen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula) o de cualquier otra infección durante o una vez finalizado el tratamiento, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Viajes/Infecciones recurrentes
- Avise a su médico si reside o viaja por regiones en las que infecciones fúngicas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas (muy frecuentes).
- Informe a su médico si tiene antecedentes de infecciones recurrentes u otras patologías o factores que aumenten el riesgo de infecciones.
- Debe prestar especial atención a los signos de infección mientras está siendo tratado con Abrilada. Es importante que en el caso de que tenga síntomas como fiebre, heridas, cansancio o problemas dentales, se lo diga a su médico.

Virus de Hepatitis B
- Informe a su médico si es portador del virus de la hepatitis B (VHB), si ha tenido infecciones activas con VHB activo o si piensa que podría correr riesgo de contraer el VHB. Su médico le debe realizar un análisis para el VHB. Abrilada puede causar la reactivación del VHB en personas portadoras de este virus. En casos raros, especialmente si está tomando otros medicamentos que suprimen el sistema inmune, la reactivación del VHB puede poner en peligro su vida.

Cirugía o intervención dental


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si le van a realizar una intervención quirúrgica o dental, informe a su médico de que está recibiendo Abrilada. Su médico le puede recomendar que interrumpa temporalmente el tratamiento con Abrilada.

Enfermedad desmielinizante

- Si padece o desarrolla una enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple, su médico decidirá si debe o no continuar en tratamiento con Abrilada. Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas tales como cambios en la visión, debilidad en brazos o piernas o entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo.

Vacunas

- Ciertas vacunas pueden causar infecciones y no deben administrarse si se está en tratamiento con Abrilada. Consulte con su médico antes de la administración de cualquier tipo de vacuna. Si es posible, se recomienda que los niños actualicen su calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Abrilada. Si recibe Abrilada mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo mayor de sufrir infecciones durante aproximadamente los 5 meses siguientes a la última dosis de Abrilada que haya recibido durante su embarazo. Es importante que informe al médico de su hijo y a otros profesionales sanitarios sobre su uso de Abrilada durante el embarazo, para que ellos puedan decidir si su hijo puede recibir o no alguna vacuna (por ejemplo, vacuna BGG).

Insuficiencia cardíaca congestiva

- Si padece insuficiencia cardíaca leve y está en tratamiento con Abrilada, su médico debe hacerle un seguimiento continuo de su insuficiencia cardíaca. Es importante que informe a su médico si ha padecido o padece problemas serios de corazón. En caso de que aparezcan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoren los actuales (por ejemplo: dificultad al respirar, o hinchazón de los pies), debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Su médico decidirá si su hijo debe seguir tomando Abrilada.

Fiebre, presencia de hematomas, sangrado o palidez

- En algunos pacientes, el organismo puede ser incapaz de producir un número suficiente del tipo de células sanguíneas que ayudan al cuerpo a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) o de las que contribuyen a parar las hemorragias (plaquetas). Si tiene fiebre persistente, hematomas o sangra muy fácilmente o está muy pálido, consulte inmediatamente a su médico. Su médico puede decidir la interrupción del tratamiento.

Cáncer

- En muy raras ocasiones se han dado casos de ciertos tipos de cáncer en niños y adultos tratados con Abrilada u otros agentes que bloquean el TNF. Las personas con artritis reumatoidea de grados más graves y que padezcan la enfermedad desde hace mucho tiempo pueden tener un riesgo mayor que la media de desarrollar un linfoma (un cáncer que afecta al sistema linfático), o leucemia (un cáncer que afecta a la sangre y a la médula ósea).
- Si está en tratamiento con Abrilada el riesgo de padecer linfoma, leucemia y otros tipos de cáncer puede incrementarse. Se ha observado, en raras ocasiones, un tipo de linfoma específico y grave en pacientes en tratamiento con Abrilada. Algunos de estos pacientes recibían tratamiento también con azatioprina o 6- mercaptopurina.
- Informe a su médico si está tomando azatioprina o 6-mercaptopurina con Abrilada.
- Además, se han observado casos de cáncer de piel (tipo no melanoma) en pacientes que usan Abrilada. Avise a su médico si durante o después del tratamiento aparecen nuevas lesiones en su piel o si las lesiones existentes cambian de apariencia.
- Se han registrado cánceres, diferentes del linfoma, en pacientes con una determinada enfermedad pulmonar, denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tratados con otro agente bloqueante del TNF. Si tiene EPOC, o fuma mucho, debe consultar a su médico si el tratamiento con un bloqueante del TNF es adecuado en su caso.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Enfermedad autoinmune

- En raras ocasiones el tratamiento con Abrilada podría dar lugar a un síndrome similar al lupus. Contacte a su médico si tiene síntomas como erupción persistente sin explicación, fiebre, dolor de las articulaciones o cansancio.

Niños y adolescentes

- Vacunas: si es posible su hijo debe ponerse al día con todas las vacunas antes de usar Abrilada.
- No administre Abrilada a niños menores de 2 años con artritis idiopática juvenil.

**Otros medicamentos y Abrilada**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Abrilada se puede tomar junto con metotrexato o con ciertos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables a base de sales de oro), esteroides o medicamentos para el dolor, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

No debe utilizar Abrilada junto con medicamentos cuyos principios activos sean anakinra o abatacept debido a un incremento del riesgo de infecciones graves. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

**Embarazo y lactancia**

Debe considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazada y continuar con su uso durante al menos 5 meses después de aplicarse la última dosis de Abrilada.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de tener un bebé, pida consejo a su médico sobre el uso de este medicamento.

Abrilada debe usarse durante el embarazo solo si es necesario.

Según un estudio de pacientes embarazadas con artritis reumatoidea o enfermedad de Crohn, no hubo diferencias claras, entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas, en el número de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño del grupo analizado.

La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas. En consecuencia, Abrilada puede usarse durante la lactancia.

Si utiliza Abrilada mientras está embarazada, su hijo puede tener un riesgo más alto de contraer una infección.

Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Abrilada durante el embarazo antes de que el bebé reciba ninguna vacuna. Para más información sobre vacunas ver la sección “Advertencias y precauciones”.

**Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Abrilada sobre la capacidad para conducir, andar en bicicleta o utilizar máquinas es pequeña. Puede producirse sensación de que la habitación da vueltas y alteraciones de la visión después de utilizar Abrilada.

## 3. Cómo se le administrará Abrilada

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le puede prescribir otra dosis de Abrilada si necesita una dosis diferente.

Abrilada se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

*Artritis idiopática juvenil :*

- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con 10 kg de peso hasta 30 kg*

La dosis recomendada de Abrilada es 20 mg semana por medio.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Abrilada es 40 mg semana por medio.

*Artritis relacionada a entesitis*

- Niños y adolescentes desde 6 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg

La dosis recomendada de Abrilada es 20 mg semana por medio.

- *Niños y adolescentes desde 6 años de edad con peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Abrilada es 40 mg semana por medio.

*Psoriasis en placas:*

- *Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con 15 kg de peso hasta 30 kg*

La dosis recomendada de Abrilada es una dosis inicial de 20 mg seguida de 20 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semana por medio.

- *Niños y adolescentes desde 4 a 17 años de edad con peso de 30 kg o más*

La dosis recomendada de Abrilada es una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg una semana después. A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semana por medio.

*Hidrosadenitis supurativa adolescente*

*Adolescentes con hidrosadenitis supurativa a partir de 12 hasta 17 años de edad, con un peso de 30 kg o más:*

La dosis recomendada de Abrilada es una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día), seguido de 40 mg en semana por medio comenzando una semana después. Si tiene una respuesta inadecuada a Abrilada 40 mg en semanas alternas, su médico puede aumentar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Se recomienda que utilice a diario un líquido antiséptico en las zonas afectadas.

*Enfermedad de Crohn pediátrica:*

- *Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso menor a 40 kg*

El régimen de dosificación habitual es de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) seguido de 40 mg dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 20 mg en semana por medio. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la frecuencia de la dosis a 20 mg semanales.

- *Niños y adolescentes desde 6 a 17 años de edad con peso de 40 kg o más*

El régimen de dosificación habitual es de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después. Si se requiere una respuesta más rápida, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg (como dos inyecciones de 40 mg en un día) dos semanas después.

A partir de entonces, la dosis habitual es de 40 mg en semanas alternas. Dependiendo de su respuesta, su médico puede incrementar la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

*Uveítis no infecciosa:*

- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con peso menor a 30 kg*

La dosis habitual de Abrilada es de 20 mg en semana por medio junto con metotrexato.

Su médico puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.

- *Niños y adolescentes desde 2 años de edad con un peso de 30 kg o más*

La dosis habitual de Abrilada es de 40 mg en semana por medio junto con metotrexato.

Su médico puede prescribir una dosis inicial de 80 mg que puede ser administrada una semana antes de empezar con la dosis habitual.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Forma y vía de administración**
Abrilada se inyecta bajo la piel (vía subcutánea).

**Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Abrilada**
Las instrucciones de uso de Abrilada están detalladas en la sección Instrucciones para la preparación y administración de la inyección. Léalas con atención y sígalas paso a paso. El médico de su hijo o su enfermero/a le enseñará cómo ponerle la inyección y la cantidad que administrar a su hijo. No intente ponerle la inyección a su hijo antes de tener la seguridad de haber entendido cómo la debe preparar y administrar. Tras un entrenamiento apropiado, su hijo puede inyectarse a sí mismo u otra persona, por ejemplo, un familiar o un amigo.
Cualquier falla en el seguimiento de los pasos tal y como se describen pueden causar contaminación, lo cual puede provocar a su hijo una infección. No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o vial con ningún otro medicamento.

**Si usa más Abrilada de lo que debe**
Si accidentalmente se inyecta una cantidad mayor de Abrilada o si se inyecta con más frecuencia que la pautada por su médico, debe informar de ello a su médico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

**Si usa menos Abrilada de lo que debe**
Si accidentalmente se inyecta una cantidad menor de Abrilada o si se inyecta con más frecuencia que la pautada por su médico, debe informar de ello a su médico. Siempre lleve la caja del medicamento consigo, incluso si está vacía.

**Si olvidó usar Abrilada**
Si olvida administrarse una inyección, debe inyectarse la siguiente dosis de Abrilada tan pronto como lo recuerde. Después se administrará la siguiente dosis como habitualmente, como si no se hubiese olvidado una dosis.

**Si interrumpe el tratamiento con Abrilada**
La decisión de dejar de usar Abrilada debe ser discutida con su médico. Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer al menos hasta 4 meses después de la última inyección de Abrilada.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos:
- erupción grave, urticaria u otros signos de reacción alérgica;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- falta de aliento al hacer ejercicio o al estar tumbado, hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos:
- signos de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar;
- sensación de debilidad o cansancio;
- tos;
- hormigueo;
- entumecimiento;


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- visión doble;
- debilidad en brazos o piernas;
- una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, moretones, hemorragias y palidez.

Los síntomas descritos anteriormente pueden ser signos de los efectos adversos listados a continuación, que se han observado con adalimumab.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal;
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor muscular.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo (septicemia) y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones orales (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;
- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo;
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas;
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- sarpullido con picor;
- moretones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema;
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moretones;
- problemas de cicatrización.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- infecciones oportunistas (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es sarcoidosis);
- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía;
- derrame cerebral;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema facial;
- inflamación de la vesícula, piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado;
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (incluyendo inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico y síndrome de Guillain-Barré que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- paro cardíaco;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal;
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (los síntomas tempranos incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y sarpullido);
- edema facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (inflamación localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

**Frecuencia no conocida** (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- falla hepática;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados en los ensayos clínicos no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de glóbulos rojos;
- aumento de lípidos en sangre;
- aumento de enzimas hepáticas.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- alto recuento sanguíneo de glóbulos blancos;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- valores de bilirrubina elevados (análisis de función hepática).

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
- recuentos bajos en sangre para glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Comunicación de efectos adversos**
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: htpp://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o comunicarse con ANMAT Responde al 0800-333-1234**

## 5. Conservación de Abrilada

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta del envase.
Conservar el frasco ampolla a temperatura entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar el producto en el estuche original para protegerlo de la luz.

Cuando sea necesario (por ejemplo, cuando esté de viaje), puede almacenar un frasco ampolla individual de Abrilada a temperatura ambiente (hasta un máximo de 30ºC) durante un período máximo de 30 días (asegúrese de protegerlo de la luz), pero sin superar la fecha de vencimiento del producto. Una vez que se ha sacado de la heladera para almacenar el frasco ampolla a temperatura ambiente, debe usarlo en los siguientes 30 días o desecharlo, incluso si lo vuelve a guardar en la heladera.
Debe anotar la fecha en la que retiró el frasco ampolla de la heladera, y la fecha después de la cual debe desechar el frasco ampolla.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Abrilada
El principio activo es adalimumab.

- Cada frasco ampolla de 0,8 ml contiene Adalimumab 40 mg (50 mg/ml).
- Los demás componentes son L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidrato, Edetato disódico dihidrato (EDTA), Sacarosa, L-Metionina, Polisorbato 80 y Agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Abrilada es una solución estéril para inyección contenida en un frasco ampolla de vidrio.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

**PRESENTACIÓN**
Abrilada, solución para inyección 40 mg/ 0,8 ml se presenta en envases que contienen 2 frascos ampolla mono dosis, 2 jeringas estériles vacías para inyección, 2 agujas, 2 adaptadores de frasco ampolla y 4 toallitas embebidas en alcohol.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Elaborado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana 47403, Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
*LPD: 24/Ene/2019*

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

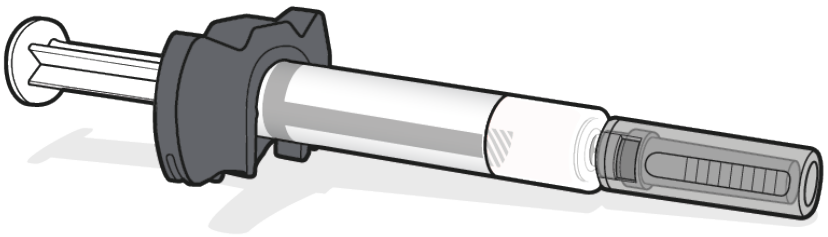


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**PROYECTO DE PROSPECTO - Instrucciones para la preparación y administración de la inyección**

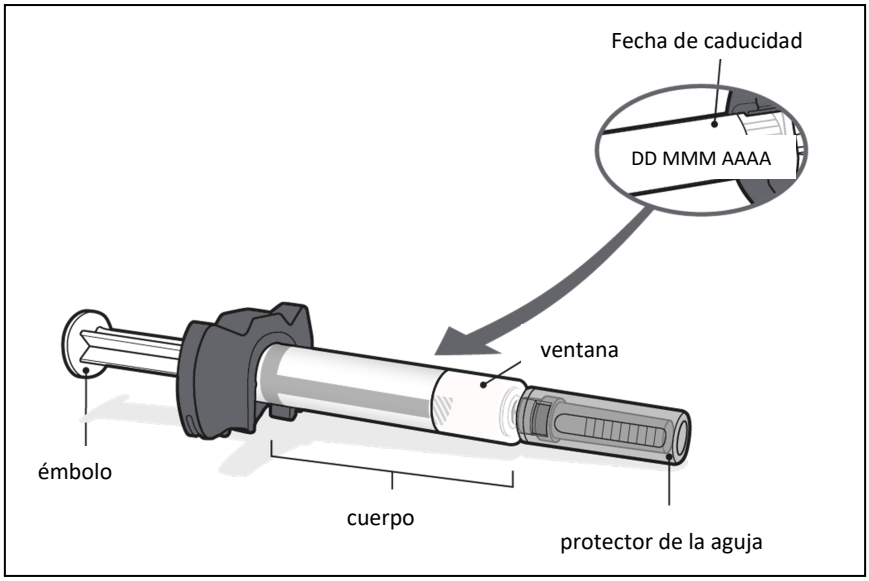
**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección
40 mg/0,8 ml
Jeringa prellenada de dosis única para inyección subcutánea

**Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.**
**Conserve su jeringa prellenada de Abrilada en la heladera entre 2°C y 8°C.**
**Conserve la jeringa prellenada de Abrilada en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.**
**Mantenga Abrilada, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**
Abrilada inyectable se presenta en una jeringa prellenada desechable de un solo uso que contiene una dosis única de medicamento.
Abrilada inyectable puede ser administrado por un paciente, cuidador, médico o enfermero.



## 1. Materiales que necesita para la inyección

- Necesitará los siguientes materiales para cada inyección de Abrilada. Busque una superficie limpia y plana para colocar los materiales.
  - 1 jeringa prellenada de Abrilada en una bandeja, dentro del envase.
  - 1 toallita impregnada en alcohol, dentro del envase.
  - 1 torunda de algodón o gasa (no incluida en el envase de Abrilada).
  - Un recipiente de objetos punzantes adecuado (no incluido en el envase de Abrilada).



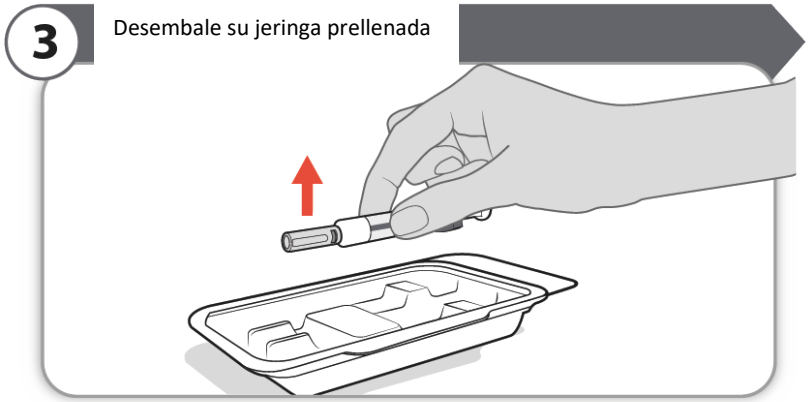


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

## 2. Preparación

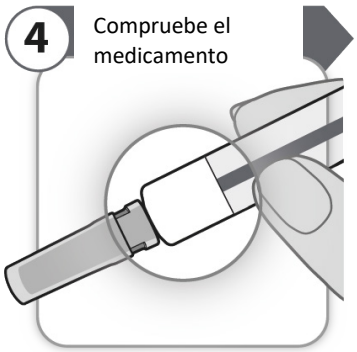
- Saque el envase de Abrilada de la heladera.
- Abra el envase y saque la bandeja que contiene la jeringa prellenada.
- Compruebe el envase y la bandeja; **no** usar si:
  - La fecha de caducidad ha pasado.
  - Se ha congelado o descongelado.
  - Se ha caído.
  - Ha estado fuera de la nevera durante más de 30 días.
  - Parece estar dañado.
  - El precinto de un envase nuevo está roto.
- Lávese las manos con agua y jabón y séquelas bien.

Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, contacte a su médico o farmacéutico.




- Despegue el precinto de papel en la bandeja.
- Retire 1 jeringa prellenada de la bandeja y vuelva a colocar el envase original con las jeringas prellenadas sin usar en la heladera.
- **No** use la jeringa si parece estar dañada.
- Para una inyección más cómoda, deje la jeringa prellenada a temperatura ambiente de 15 a 30 minutos antes de la inyección.
- **No** retire el protector de la aguja de la jeringa prellenada hasta que esté listo para la inyección.

**Sostenga siempre la jeringa prellenada por el cuerpo para evitar daños.**

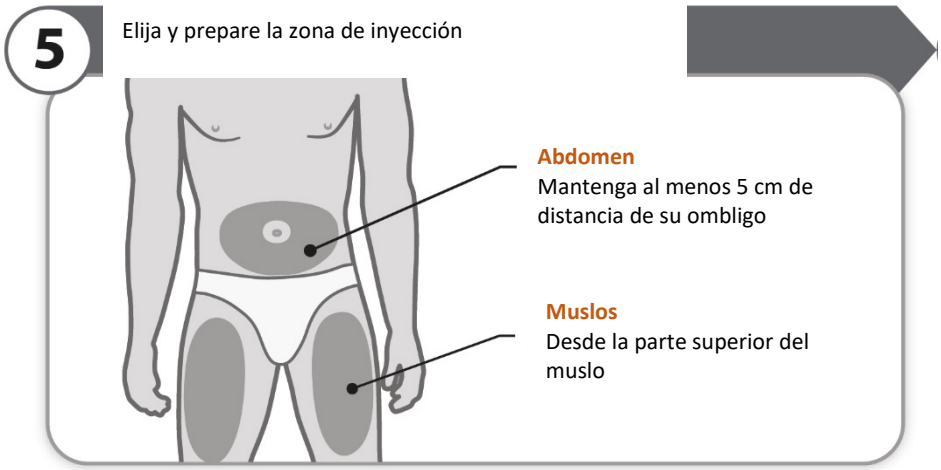



- Mire detenidamente el medicamento por la ventana de la jeringa.
- Asegúrese de que el medicamento en la jeringa prellenada sea transparente de incoloro a marrón muy claro y esté libre de grumos o partículas. Es normal ver una o más burbujas por la ventana.

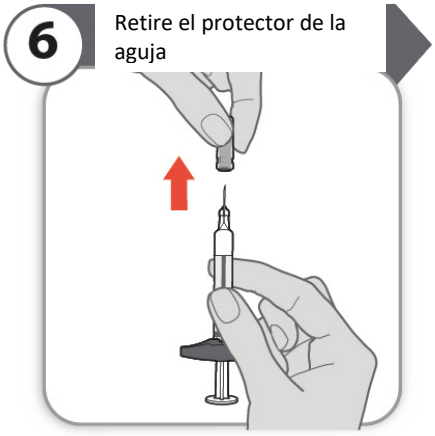


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, contacte a su médico o farmacéutico.




- Elija una zona diferente cada vez que se inyecte.
- **No** inyecte en zonas con hueso o zonas de la piel que estén magulladas, enrojecidas, doloridas o endurecidas. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
  - Si padece psoriasis, no se inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- **No** se ponga la inyección a través de la ropa.
- Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol.
- Deje que la zona de inyección se seque.



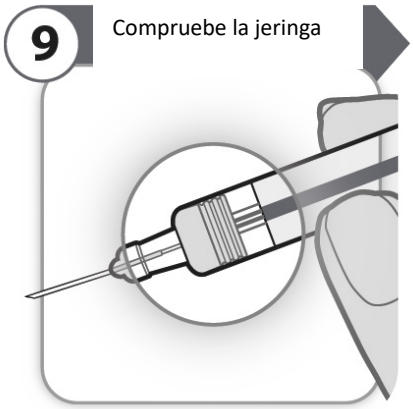

- Sostenga la jeringa prellenada por el cuerpo de la jeringa. Quite cuidadosamente el protector de la aguja lejos de su cuerpo cuando esté listo para inyectar.
- Es normal ver una gota de líquido al final de la aguja.
- Tire el protector de la aguja en un recipiente para desechar objetos punzantes.
  **Nota:** Tenga cuidado cuando maneje su jeringa prellenada para evitar una herida accidental por pinchazo de aguja.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Pellizque cuidadosamente un pliegue de piel en la zona de inyección limpia.
- Inserte la aguja en toda su profundidad en la piel, en un ángulo de 45 grados, como se muestra.
- Después de insertar la aguja, suelte la piel pellizcada.

- Usando una presión lenta y constante, empuje la varilla del émbolo hasta el fondo hasta que el cuerpo de la jeringa esté vacío.
  **Nota:** Se recomienda mantener la jeringa prellenada en la piel durante 5 segundos adicionales después de presionar completamente el émbolo.
- Saque la aguja de la piel en el mismo ángulo en el que entró.




- Compruebe que su medicamento se haya vaciado completamente de su jeringa prellenada.
- **Nunca vuelva a insertar la aguja.**
- **Nunca vuelva a cubrir la aguja.**



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**Nota:** Si el tapón gris no está en la posición que se muestra, es posible que no haya inyectado todo el medicamento. Contacte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

- Deseche la jeringa inmediatamente como le haya indicado su médico o farmacéutico, y de acuerdo con la normativa local sanitaria y de seguridad.

- Mire cuidadosamente la zona de inyección. Si hay sangre, use una torunda de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
- **No** frote la zona.

**Nota:** Guarde las jeringas no utilizadas en la nevera en el envase original.

**Preguntas y respuestas**

**¿Qué debo hacer con mi jeringa prellenada si se ha caído?**
No la use si se ha caído o si el envase que contiene la jeringa prellenada se ha caído incluso si parece que no está dañado. Deseche la jeringa prellenada de la misma manera que una jeringa prellenada usada. Deberá usar una nueva jeringa prellenada.

**¿Puedo usar mi jeringa prellenada directamente de la heladera?**
Sí, sin embargo, puede que usar la jeringa prellenada a temperatura ambiente reduzca el escozor o la incomodidad. Si deja que su jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de usarla, debe mantenerla alejada de la luz solar directa, ya que esto puede dañar el medicamento.

**¿Qué debo hacer si tengo que viajar?**
Cuando viaje, puede conservar su jeringa prellenada en su envase a temperatura ambiente hasta 30°C durante un máximo de 30 días.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**¿Puedo agitar mi jeringa prellenada antes de usarla?**
No, no agite su jeringa prellenada. Agitarla puede dañar el medicamento. Cuando compruebe el medicamento, incline suavemente la jeringa hacia adelante y hacia atrás mientras mira cuidadosamente por la ventana. Es normal ver una o más burbujas por la ventana.

**¿Tengo que eliminar las burbujas de aire antes de usar mi jeringa prellenada?**
No, no intente eliminar las burbujas de aire. Las burbujas de aire garantizan que todo el medicamento se pueda inyectar completamente.

**Han aparecido gotas del medicamento en la punta de la aguja. ¿Está bien?**
Sí, es normal ver unas gotas del medicamento en la punta de la aguja cuando retire el protector de la aguja.

**¿Puedo volver a insertar la aguja en mi piel?**
No, no vuelva a insertar la aguja en la piel. Necesitará una jeringa prellenada de reemplazo si la aguja ya se ha insertado en la piel.

**¿Cuánto tiempo durará la inyección?**
La administración de la dosis durará aproximadamente de 2 a 5 segundos. Recuerde mantener su jeringa prellenada en su sitio durante al menos 5 segundos después de que el émbolo se haya presionado completamente.

**¿Qué debo hacer si tengo alguna pregunta sobre la jeringa prellenada o el medicamento?**
Contacte a su médico o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
*LPD: 19/Jul/2019*

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

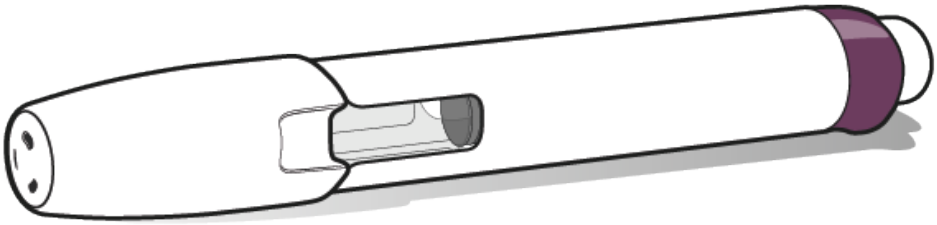


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**PROYECTO DE PROSPECTO - Instrucciones para la preparación y administración de la inyección**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección
40 mg/0,8 ml
Lapicera prellenada de dosis única para inyección subcutánea

**Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.**
**Conserve su lapicera prellenada de Abrilada en la heladera entre 2°C y 8°C.**
**Conserve la lapicera prellenada de Abrilada en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.**
**Mantenga Abrilada, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**
Abrilada inyectable se presenta en una lapicera desechable de un solo uso que contiene una dosis única de medicamento.
Abrilada inyectable puede ser administrado por un paciente, cuidador, médico o enfermero.



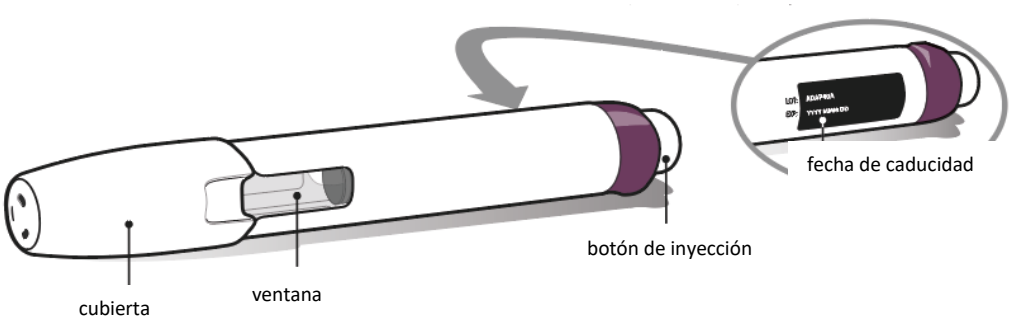
## 1. Materiales que necesita

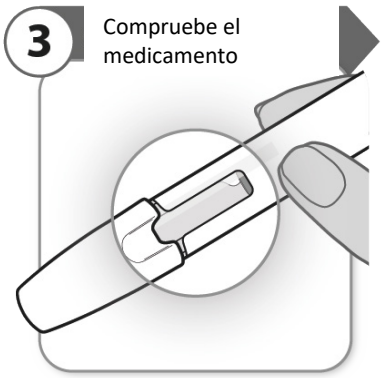
- Necesitará los siguientes materiales para cada inyección de Abrilada. Busque una superficie limpia y plana para colocar los materiales.
  - 1 lapicera prellenada de Abrilada dentro del envase
  - 1 toallita impregnada en alcohol, dentro del envase.
  - 1 torunda de algodón o gasa (no incluida en el envase de Abrilada).
  - Un recipiente para objetos punzantes adecuado (no incluido en el envase de Abrilada).

## 2. Preparación

- Retire el envase de Abrilada de la heladera.
- Saque 1 lapicera prellenada de Abrilada y la toallita impregnada en alcohol. Mantenga la lapicera fuera de la luz solar directa. Vuelva a colocar el envase original con las lapiceras prellenadas no usadas en la heladera.
- **No** use la lapicera prellenada si:
  - La lapicera o el envase que contiene la lapicera se ha caído.
  - Se ha congelado o descongelado.
  - Parece estar dañada.
  - Los precintos de un envase nuevo están rotos.
  - Ha estado fuera de la heladera durante más de 30 días.
  - La fecha de caducidad ha pasado.
- Para una inyección más cómoda, deje la lapicera prellenada a temperatura ambiente de 15 a 30 minutos antes de la inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón, y séquelas bien.
- **No** retire la cubierta hasta que esté listo para inyectar.

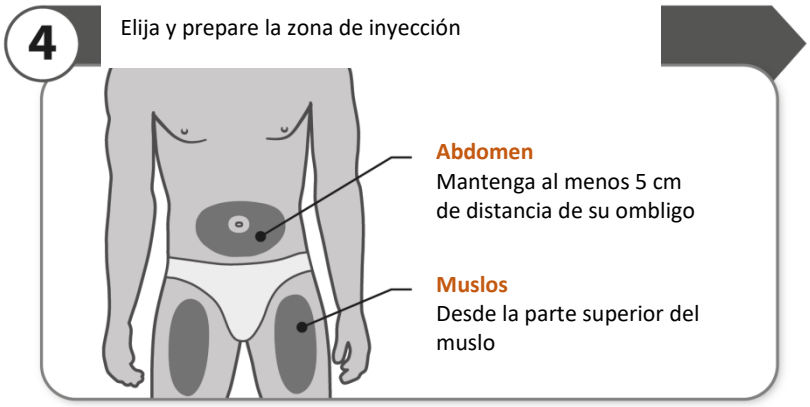

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-




- Mire detenidamente el medicamento por la ventana de la lapicera.
- Asegúrese de que el medicamento en la lapicera sea transparente de incoloro a marrón muy claro y esté libre de grumos o partículas. Es normal ver una o más burbujas por la ventana.

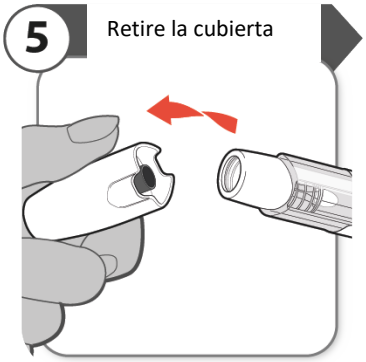
Si tiene alguna pregunta sobre su medicamento, contacte a su médico o farmacéutico.




- Elija una zona diferente cada vez que se inyecte.
- **No** inyecte en zonas con hueso o zonas de la piel que estén magulladas, enrojecidas, doloridas o endurecidas. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.
  - Si padece psoriasis, no se inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- **No** se ponga la inyección a través de la ropa
- Limpie la zona de inyección con la toallita impregnada en alcohol.


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Deje que la zona de inyección se seque.

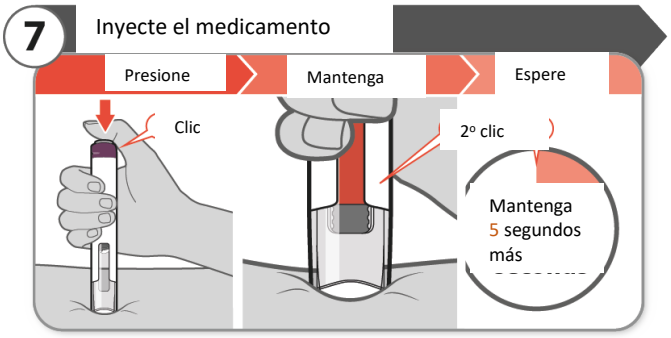



- Gire y quite la cubierta
- Tire la cubierta en un recipiente para desechar objetos punzantes; no se necesita de nuevo.
  **Precaución:** Maneje su lapicera con cuidado para evitar una herida accidental por pinchazo de aguja.
  **Nota:** El protector de la aguja permanece dentro de la cubierta después de retirarlo.

- **Empuje** la lapicera firmemente contra la piel a en un ángulo de 90 grados, como se muestra.

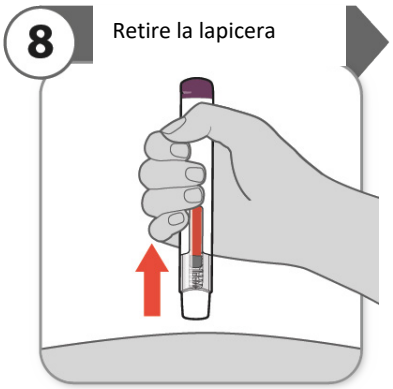
**Nota:** La aguja penetra en la piel cuando empuja su lapicera hacia abajo. El botón de inyección se desbloqueará cuando presione la lapicera con suficiente firmeza.

- **Mantenga la lapicera presionada contra la piel hasta el Paso 8.**

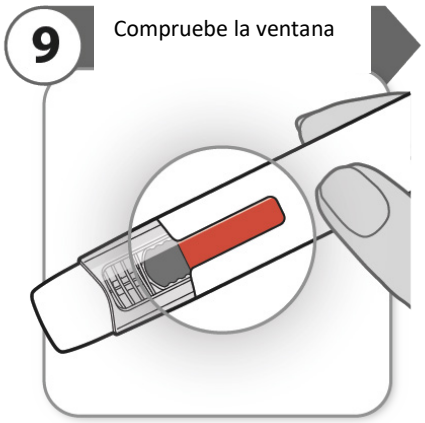



- **Presione** el botón de inyección hasta el fondo y escuchará un clic.
- **Mantenga** su lapicera firmemente contra la piel mientras la barra naranja se mueve a través de la ventana.
- **Espere** al menos 5 segundos más después del 2º clic para permitir que el medicamento se absorba.

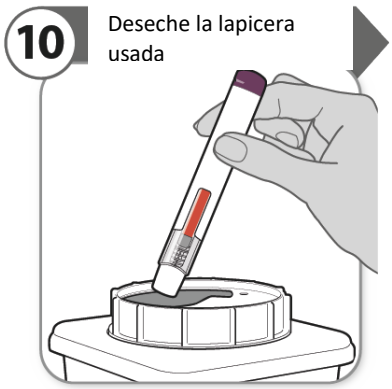

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-




- **No retire la lapicera hasta haber esperado al menos 5 segundos después del 2º clic.**
- Retire la lapicera de su piel.
  **Nota:** Después de retirar la lapicera de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.




- Debería ver una barra naranja en la ventana.
- Si la ventana no se ha vuelto naranja, o si parece que el medicamento todavía se está inyectando, esto significa que no ha recibido una dosis completa. Llame a su médico o farmacéutico inmediatamente.
- **No inyecte otra dosis.**




- Deseche la lapicera inmediatamente como le haya indicado su médico o farmacéutico, y de acuerdo con la normativa local sanitaria y de seguridad.


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Mire cuidadosamente la zona de inyección. Si hay sangre, use una torunda de algodón o una gasa limpia para presionar ligeramente la zona de inyección durante unos segundos.
- No frote la zona de inyección.
  **Nota:** Conserve las lapiceras prellenadas no utilizadas en la heladera en su envase original.

**Preguntas y respuestas**

**¿Qué debo hacer con mi lapicera si se ha caído?**
No la use, incluso si parece que no está dañada. Deseche la lapicera de la misma manera que una lapicera usada. Deberá usar una lapicera nueva.

**¿Puedo usar mi lapicera prellenada directamente de la heladera?**
Sí, sin embargo, puede que usar la lapicera prellenada a temperatura ambiente reduzca el escozor o la incomodidad. Si deja que su lapicera alcance la temperatura ambiente antes de usarla, debe mantenerla alejada de la luz solar directa, ya que esto puede dañar el medicamento.

**¿Qué debo hacer si tengo que viajar?**
Cuando viaje, puede conservar su lapicera prellenada en su envase a temperatura ambiente de hasta 30°C durante un máximo de 30 días.

**¿Puedo agitar mi lapicera prellenada antes de usarla?**
No, no agite su lapicera prellenada. Agitarla puede dañar el medicamento. Cuando compruebe el medicamento, incline suavemente la lapicera hacia adelante y hacia atrás mientras mira cuidadosamente por la ventana. Es normal ver una o más burbujas de aire.

**¿Tengo que eliminar las burbujas de aire antes de usar mi lapicera?**
No, no intente eliminar las burbujas de aire. Las burbujas de aire garantizan que se inyecte todo el medicamento.

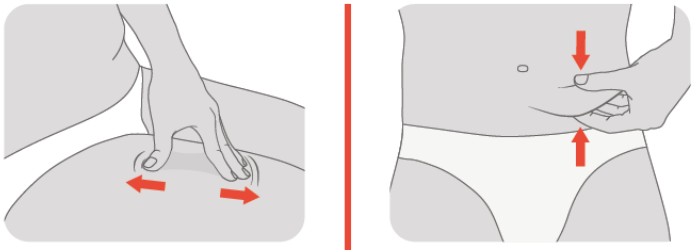
**Han aparecido gotas del medicamento en la punta de la aguja. ¿Está bien?**
Sí, es normal ver unas gotas del medicamento en la punta de la aguja cuando retire la cubierta de la aguja.

**¿Puedo volver a insertar la aguja si cambio de parecer donde quiero inyectar?**
No, no vuelva a insertar la aguja en la piel. Después de presionar el botón de inyección, no debe levantar la lapicera de la piel hasta que termine la inyección. Necesitará una lapicera de reemplazo si la aguja ya se ha insertado en la piel.

**Empujé la lapicera contra la piel, pero no pude presionar el botón. ¿Qué debo hacer?**
Retire el dedo del botón de inyección y empuje la lapicera hacia abajo con más firmeza contra la piel. Luego intente presionar el botón nuevamente. Si esto no funciona, estirar la piel puede hacer que la zona de inyección sea más firme, lo que facilita la presión del botón de inyección.


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**¿Puedo pellizcar o estirar la piel en la zona de inyección?**
Sí, pellizcar o estirar la piel antes de la inyección puede hacer que la zona de la inyección sea más firme, lo que facilita la presión el botón de inyección.



Método de estiramiento | Método de pellizco

**¿Debo mantener mi dedo presionado sobre el botón de inyección durante toda la inyección?**
No, puede dejar de presionar el botón cuando la inyección ha comenzado. Sin embargo, asegúrese de mantener la lapicera firmemente contra la piel. La lapicera continuará suministrando el medicamento.

**¿Cuánto tiempo durará la inyección?**
La administración de la dosis dura aproximadamente de 3 a 10 segundos desde que presiona el botón de inyección hasta el 2º clic. Recuerde mantener la lapicera en su sitio durante al menos 5 segundos después del 2º clic para dar tiempo a que el medicamento se absorba.

**¿Qué debo hacer si veo más de una pequeña gota de medicamento en la piel después de la inyección?**
Esta vez nada, pero en su próxima inyección espere un poco más antes de retirar la lapicera de la piel, ya que puede hacer falta más tiempo para que el medicamento sea absorbido.

**¿Qué debo hacer si tengo alguna pregunta sobre mi lapicera prellenada de Abrilada o el medicamento?**
Contacte a su médico o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
*LPD: 19/Jul/2019*

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

**PROYECTO DE PROSPECTO - Instrucciones para la preparación y administración de la inyección**

**ABRILADA**
**ADALIMUMAB**
Solución para inyección de uso pediátrico
40 mg/0,8 ml
Frasco ampolla para inyección subcutánea

**Conserve este prospecto. Estas instrucciones muestran paso a paso cómo preparar y administrar una inyección.**
**Conserve su frasco ampolla de Abrilada en la heladera entre 2°C y 8°C.**
**Conserve el frasco ampolla de Abrilada en su envase original hasta su uso para protegerla de la luz directa del sol.**
**Mantenga Abrilada, los materiales para la inyección y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Lea con atención y siga las instrucciones paso por paso. El médico de su hijo o su enfermero/a le enseñará cómo ponerle la inyección y la cantidad que administrar a su hijo. No intente ponerle la inyección a su hijo antes de tener la seguridad de haber entendido cómo la debe preparar y administrar. Después de un período adecuado de entrenamiento, puede autoinyectarse u otra persona le puede administrar la inyección, por ejemplo, un familiar o un amigo.

Cualquier falla en el seguimiento de los pasos tal y como se describen pueden causar contaminación, lo cual puede provocar a su hijo una infección.

No se debe mezclar el contenido en la misma jeringa o frasco ampolla con ningún otro medicamento.

**1) Preparación**

- Asegúrese de conocer la cantidad apropiada (volumen) necesaria para la dosis de su hijo. Si no conoce esta cantidad, **PARE AQUÍ** y contacte a su médico para recibir más información.

- Usted necesitará un contenedor especial para los desperdicios, como un contenedor de objetos punzantes tal y como le explicó su enfermero/a, médico o farmacéutico. Sitúe el contenedor cerca de usted durante la preparación.

- Lávese las manos meticulosamente.

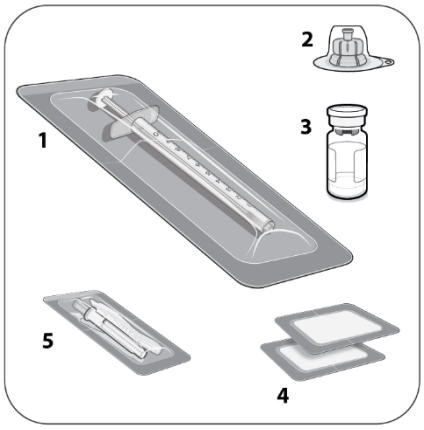
- Retire del envase una caja que contiene una jeringa, un adaptador para el frasco ampolla, un frasco ampolla, dos toallitas impregnadas en alcohol y una aguja. Si hay una segunda caja en el envase para una futura inyección, colóquela de nuevo en la heladera inmediatamente.

- Compruebe el envase y la bandeja; **no** usar si:
  - La fecha de caducidad ha pasado.
  - Se ha congelado o descongelado.
  - Se ha caído.
  - Ha estado fuera de la nevera durante más de 30 días.
  - Parece estar dañado.
  - El precinto de un envase nuevo está roto.

- Coloque sobre una superficie limpia los siguientes elementos, **SIN** sacarlos aún de su envase individual.


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Una jeringa de 1 ml (1)
- Un adaptador para el frasco ampolla (2)
- Un frasco ampolla para uso pediátrico de Abrilada inyectable (3)
- Dos toallitas impregnadas en alcohol (4)
- Una aguja (5)




Abrilada es un líquido transparente de incoloro a marrón muy claro y libre de grumos o partículas. **NO** lo use si el líquido presenta grumos o partículas.

**2) Preparación de la dosis de Abrilada inyectable**

Manejo general: **NO** se deshaga de ninguno de los artículos usados hasta que la inyección se complete.

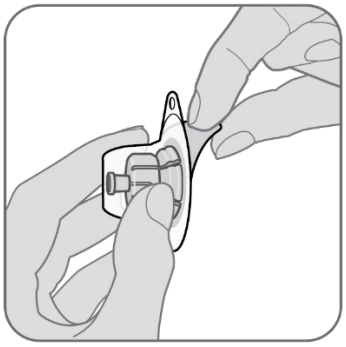
- Prepare la aguja despegando parcialmente el envase por el extremo más cercano al conector amarillo para la jeringa. Despegue el envase lo justo para exponer el conector amarillo para la jeringa. Deposite el envase con la cara transparente del mismo boca arriba.

- Retire la cubierta de plástico blanca del frasco ampolla para ver la parte superior del tapón del mismo.


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Utilice una de las toallitas para limpiar el tapón del frasco ampolla. **NO** toque el tapón del frasco ampolla después de haberlo limpiado con la toallita.

- Despegue la cubierta del envase del adaptador del frasco ampolla pero sin sacarlo.

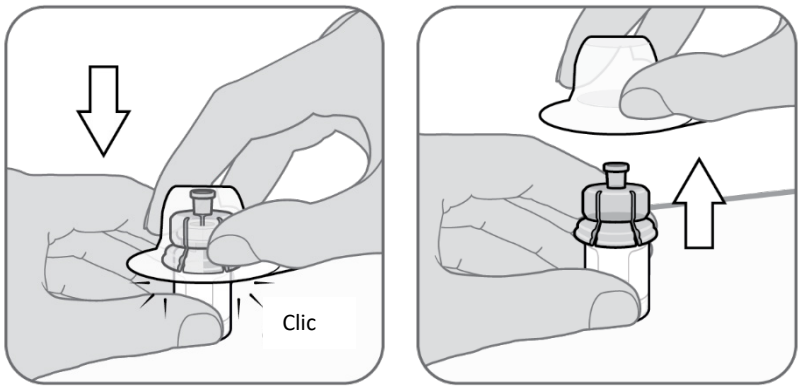


- Mantenga el frasco ampolla con el tapón hacia arriba.

- Manteniendo el adaptador para el frasco ampolla en el envase transparente, adjuntarlo al tapón del frasco ampolla empujando hasta encajarlo en su lugar.

- Cuando esté seguro de que el adaptador está fijado al frasco ampolla, retire el envase del adaptador del vial.

- Deposite cuidadosamente el vial con el adaptador incorporado en su superficie de trabajo limpia. Tenga cuidado de que no se caiga. **NO** toque el adaptador del frasco ampolla.




- Prepare la jeringa despegando parcialmente el envase por el extremo más cercano al émbolo blanco.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Despegue el envase lo justo para exponer el émbolo blanco, sin sacar la jeringa del envase.

- Mantenga la jeringa en el envase y tire **LENTAMENTE** del émbolo blanco hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescripta (por ejemplo, si la dosis prescripta es de 0,5 ml, tire del émbolo blanco hasta 0,6 ml). **NUNCA** tire del émbolo más allá de la posición de 0,9 ml, independientemente de la dosis prescripta.

- El volumen correspondiente a la dosis prescripta se determinará posteriormente.

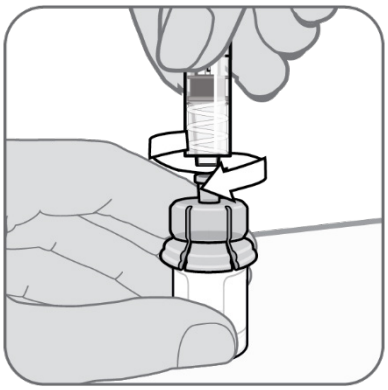
- **NO** tire del émbolo blanco hasta sacarlo completamente de la jeringa.

**Nota:** Si el émbolo blanco se sacara completamente fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte a su médico o farmacéutico inmediatamente. **NO** intente reinsertar el émbolo blanco.

Dosis + 0,1 ml

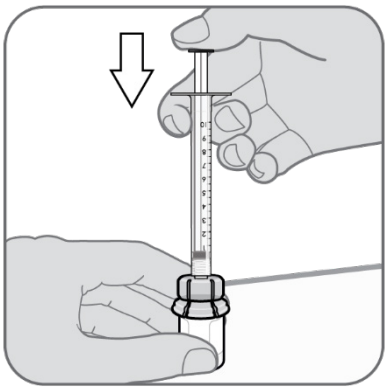
- **NO** utilice el émbolo blanco para retirar la jeringa de su envase. Sujete la jeringa por el área graduada y tire de ella para sacarla de su envase. **NO** de la vuelta a la jeringa en ningún momento.

- Mientras sujeta el adaptador del frasco ampolla firmemente, inserte la punta de la jeringa en el adaptador del frasco ampolla y enrósquelo girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que quede firme. **NO** enrosque de más.

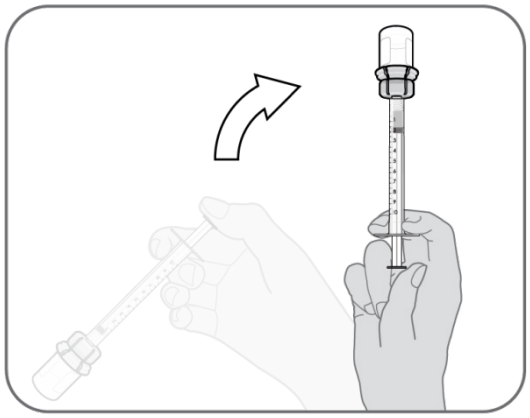


- Mientras sujeta el frasco ampolla, empuje el émbolo blanco hacia abajo hasta el final. Este paso es importante para conseguir la dosis adecuada.

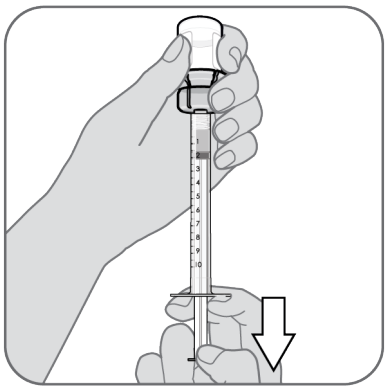

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



- Mantenga el émbolo blanco y gire el frasco ampolla y la jeringa boca abajo.



- Tire del émbolo blanco **LENTAMENTE** hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescripta. Esto es muy importante para conseguir la dosis apropiada. La dosis prescripta se introducirá en el paso 4, Preparación de la dosis. Si, por ejemplo, la dosis prescripta es de 0,5 ml, tire del émbolo blanco hasta la marca de 0,6 ml. Verá como la medicación pasa del frasco ampolla a la jeringa.



- Empuje el émbolo blanco hacia abajo hasta el final para empujar la medicación de nuevo al frasco ampolla. Empuje **LENTAMENTE** el émbolo blanco otra vez hasta pasar en 0,1 ml la dosis prescripta, esto es importante para conseguir la dosis apropiada y para prevenir burbujas de aire o espacios de aire en la medicación. La dosis prescripta se introducirá en el paso 4, Preparación de la dosis.

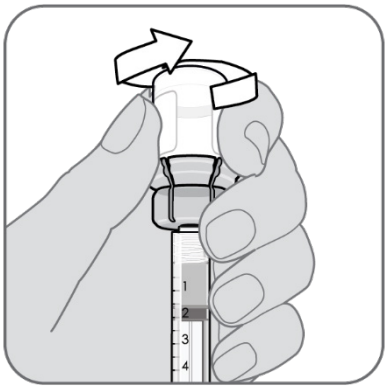


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Este proceso se puede repetir hasta 3 veces si continúa viendo burbujas de aire o espacios de aire en la medicación de la jeringa. **NO** agite la jeringa.

**Nota:** Si el émbolo blanco se sacara completamente fuera de la jeringa, descarte la jeringa y contacte a su médico o farmacéutico inmediatamente. **NO** intente reinsertar el émbolo blanco.

- Mientras sujeta por el área graduada la jeringa boca arriba, con la otra mano retire el adaptador del frasco ampolla con el frasco ampolla desenroscando el adaptador del frasco ampolla. Asegúrese de retirar el adaptador del frasco ampolla con el frasco ampolla de la jeringa. **NO** toque la punta de la jeringa.




- Si puede ver una gran burbuja de aire o un espacio de aire cerca de la punta de la jeringa, empuje el émbolo blanco LENTAMENTE hasta que el líquido empiece a entrar en la punta de la jeringa. **NO** empuje el émbolo blanco más allá de la posición de la dosis.

- Por ejemplo, si la dosis prescripta es 0,5 ml, **NO** empuje el émbolo blanco más allá de la posición de 0,5 ml.

- Compruebe que el líquido que permanece en la jeringa es, como mínimo, el volumen de la dosis prescripta. Si el volumen sobrante es menos que la dosis prescripta, **NO** utilice la jeringa y contacte a su médico o farmacéutico.

- Con su mano libre, sujete el envase de la aguja con el conector amarillo para la jeringa boca abajo.

- Manteniendo la jeringa hacia arriba, inserte la punta de la misma en el conector amarillo y gire la jeringa como indica la flecha en el dibujo hasta que quede firme. La aguja está ahora unida a la jeringa.

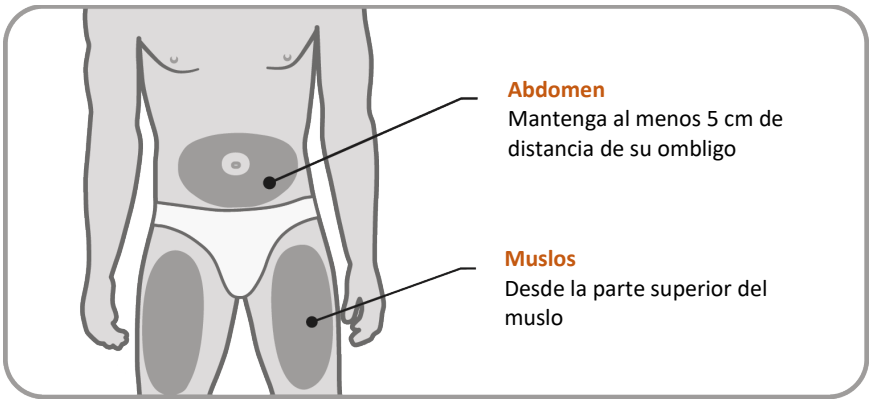


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Retire el envase de la aguja, pero **NO** la cubierta transparente de la misma.
- Coloque la jeringa en su superficie limpia de trabajo. Continúe con la preparación de la zona de inyección y de la dosis inmediatamente.

**3) Elección y preparación de la zona de inyección**

- Elija una zona en su muslo o en su abdomen. **NO** utilice la misma zona que usó en la última inyección.
- La nueva zona inyección debe estar al menos a 3 cm de la zona de la última inyección.



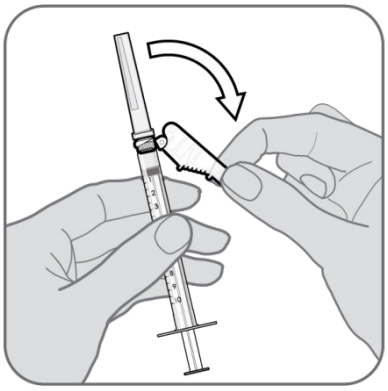

- **NO** se inyecte en una zona donde la piel esté enrojecida, magullada o endurecida. Esto podría significar que existe una infección, y en ese caso debe contactar a su médico.
    - Si su hijo tiene psoriasis, no inyecte directamente en placas o lesiones en la piel elevadas, gruesas, rojas o escamosas.
- Para reducir la posibilidad de infección, limpie la zona de inyección con la otra toallita impregnada en alcohol. **NO** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.

**4) Preparación de la dosis**

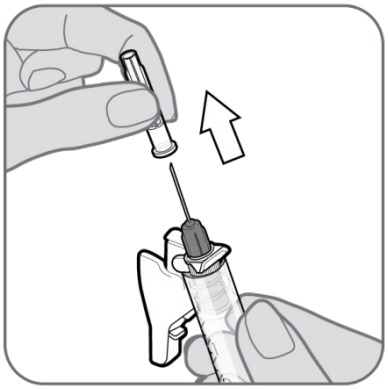
- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba.


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Utilice la otra mano para tirar del protector de la aguja rosa hacia la jeringa.



- Con su otra mano retire la cubierta transparente de la aguja tirando de ella hacia arriba.



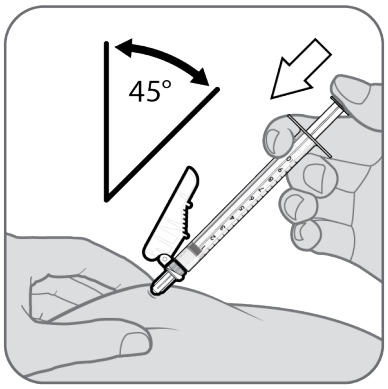
- La aguja está limpia.
- **NO** toque la aguja.
- **NUNCA** coloque boca abajo la jeringa después de haber retirado la cubierta transparente de la aguja.
- **NUNCA** intente poner otra vez la cubierta transparente de la aguja.
- Sujete la jeringa a nivel de sus ojos con la aguja apuntando hacia arriba para ver la cantidad de líquido claramente. Preste atención para que el líquido no chorree en sus ojos.
- Verifique de nuevo la cantidad de medicación prescripta.
- Empuje el émbolo blanco cuidadosamente en la jeringa hasta que esta contenga la cantidad prescrita de medicación. El exceso de líquido puede salir por la aguja mientras está empujando el émbolo. **NO** limpie la aguja o la jeringa.

**5) Inyección de Abrilada**

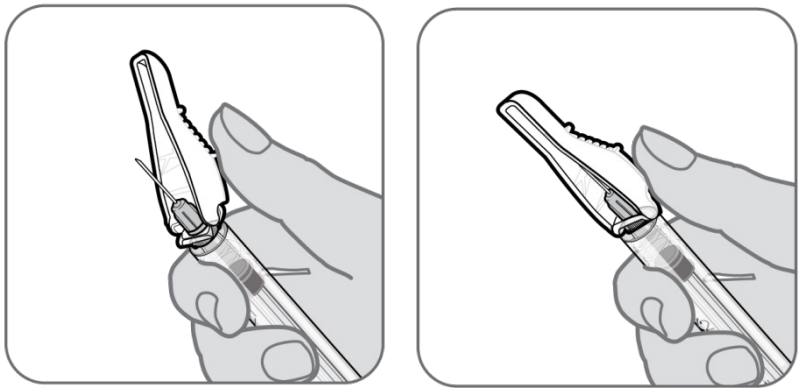
- Con la mano libre, pellizque suavemente la zona de piel limpia y sujétela con firmeza.
- Con la otra mano sujete la jeringa formando un ángulo de 45 grados con respecto a la piel.
- Con un movimiento corto y rápido, introduzca toda la aguja en la piel.
- Suelte la zona de piel que sujetaba en la mano.
- Usando una presión lenta y constante, empuje la varilla del émbolo para inyectar la medicación hasta que la jeringa esté vacía.
- Cuando la jeringa esté vacía, retire la aguja de la piel, teniendo cuidado de tirar de ella en el mismo ángulo que cuando se introdujo.
- Verifique que su medicamento se haya vaciado completamente de su jeringa prellenada.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-




- Empuje cuidadosamente el protector de la aguja rosa hacia arriba, sobre la aguja, y encájelo en su lugar. Coloque la jeringa con la aguja en su superficie de trabajo. **NO** coloque de nuevo la cubierta transparente de la aguja.



- Usando un poco de algodón, presione sobre el lugar de inyección durante 10 segundos. Puede que sangre un poco. **NO** frote el lugar de inyección. Use un apósito adhesivo si lo desea.

**6) Eliminación de los materiales**

- Usted necesitará un contenedor especial para los desperdicios, como un contenedor de objetos punzantes tal y como le explicó su enfermero/a, médico o farmacéutico.
- Coloque la jeringa con la aguja, el frasco ampolla y el adaptador del frasco ampolla en un recipiente especial para objetos punzantes. **NO** tire estos artículos a la basura.
- La jeringa, la aguja, el frasco ampolla y el adaptador no se deben reutilizar.
- Mantener este contenedor especial fuera de la vista y del alcance de los niños todo el tiempo.
- Tire a la basura de su casa el resto de los artículos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.334

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/…
*LPD: 24/Ene/2019*

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2023-09255381-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Enero de 2023

**Referencia:** INF. PACIENTE 1-47-2002-000355-22-9

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.25 11:22:53 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.25 11:22:54 -03:00