"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4050

BUENOS AIRES, 16 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006045-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HUMIRA - HUMIRA PEN / ADALIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INYECCION EN JERINGA PRELLENADA - SOLUCION PARA INYECCION EN LAPICERA PRELLENADA, aprobada por Certificado Nº 50.824.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 329 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HUMIRA – HUMIRA PEN / ADALIMUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INYECCION EN JERINGA PRELLENADA – SOLUCION PARA INYECCION EN LAPICERA PRELLENADA, aprobada por Certificado Nº 50.824 y Disposición Nº 2400/03, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 216 a 266.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2400/03 los prospectos autorizados por las fojas 216 a 232 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 4050

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.824 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006045-12-0

DISPOSICION Nº 4050

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4050..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.824 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HUMIRA – HUMIRA PEN / ADALIMUMAB,

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INYECCION EN JERINGA PRELLENADA – SOLUCION PARA INYECCION EN LAPICERA PRELLENADA.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2400/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000872-03-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0559/12.-	Prospectos de fs. 216 a 266, corresponde desglosar de fs. 216 a 232.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.824 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....16 JUL 2012.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006045-12-0

DISPOSICIÓN Nº 4050

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

CCDS03320212 – Rev May 2012
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 216 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

HUMIRA™ / HUMIRA PEN **LISTA Nº: 3797/3799/4339**

ADALIMUMAB

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

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

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

Cada 0.4 ml contienen 20 mg de Adalimumab. Excipientes: cloruro de sodio; monofosfato sódico dihidratado; difosfato sódico dihidratado; citrato de sodio; ácido cítrico monohidrato; manitol; polisorbato 80 y agua para inyección, c. s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT).

INDICACIONES

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

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

Artritis idiopática Juvenil (AIJ): Humira, está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa en niños y adolescentes de entre 4 y 17 años de edad que hayan presentado una respuesta insuficiente a uno o más agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (ARME). Humira puede administrarse combinado o en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando no fuere posible continuar con el tratamiento con metotrexato.

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

Espondilitis Anquilosante: Humira™/Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se logra dentro de las 12 semanas de tratamiento. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación del tratamiento en aquel paciente que no haya respondido dentro de dicho período.

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

Psoriasis en placas: Humira está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa intensidad, quienes sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas.

Colitis Ulcerosa: Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa moderada a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada o que fueron intolerantes o que presentan contraindicaciones para recibir terapia convencional incluyendo corticosteroides, 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

General: Humira™/Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Se une con gran afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (FNT-alfa) pero no a la linfotoxina (FNT-beta). El Adalimumab es producido por medio de tecnología del

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

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

colina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

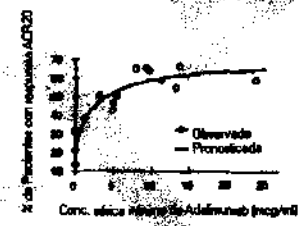
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. F. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 217 MESA DE ENTRADAS

ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamíferos. El Adalimumab se une específicamente al FNT y neutraliza la función biológica de éste mediante el bloqueo de su interacción con los receptores p55 y p75 para FNT en la superficie celular. El FNT es una citoquina natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunológicas normales. En pacientes con artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica (AP) y espondilitis anquilosante (EA) se hallan niveles elevados de FNT en el líquido sinovial que desempeñan un importante papel en el proceso inflamatorio patológico y en la destrucción articular característicos de estas enfermedades. En la Psoriasis en placas también se encuentran valores elevados de TNF. En esta enfermedad, el tratamiento con Humira puede reducir el espesor de la epidermis y la infiltración de células inflamatorias. La relación entre estas actividades farmacodinámicas y el mecanismo por el cual Humira ejerce estos efectos clínicos, se desconocen. El Adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el FNT, incluidas las modificaciones en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con un Ci_{50} de 1-2 x 10^{-10}M).

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

Figura 1: Relación Concentración-Eficacia



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

Farmacocinética

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

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

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

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. 218 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

En pacientes con colitis ulcerosa, durante el período de inducción, una dosis de carga de Humira de 160 mg en la semana 0, seguida de 80 mg de Humira en la semana 2, Adalimumab alcanza las concentraciones séricas mínimas de aproximadamente 12 mcg/ml. En los pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira en semanas alternas se observó una media en estado estacionario de niveles mínimos de aproximadamente el 8 mcg/ml.

Poblaciones especiales

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

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

Pacientes Pediátricos: Tras la administración de 24mg/m2 (hasta un máximo de 40mg) en forma subcutánea, cada dos semanas en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA) la concentración media en estado estacionario (valores medidos desde la semana 20 a la 48) de adalimumab en suero, fue de 5,6 ± 5,6µg /ml (102 % CV) en monoterapia con Humira y 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 %CV) en tratamiento concomitante con Metotrexate. Las concentraciones de adalimumab en pacientes con peso <30kg que recibieron 20 mg de Humira por vía subcutánea cada dos semanas en monoterapia o en tratamiento concomitante con Metotrexate, fueron 6,8 µg/ml y 10,9 µg/ml respectivamente. La media en estado estacionario a través de las concentraciones séricas Adalimumab para pacientes con peso ≥ 30 kg que recibieron 40mg de HUMIRA por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia o con metotrexate concomitante fueron de 6,6 µg /ml y de 8,1 µg /ml respectivamente.

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 clearence de inmunoglobulinas entre diferentes razas. En estudios limitados, no se observaron diferencias cinéticas importantes para Adalimumab en pacientes no-caucásicos.

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

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

cel.na.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1691EUE Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 219 MESA DE ENTRADAS

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

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

En la Unión Europea la dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis idiopática juvenil pollarticular en pacientes con AIJ de 4 a 12 años de edad, es de 24 mg / m² de superficie corporal mediante inyección subcutánea hasta una dosis única máxima de 40 mg. El volumen de inyección se selecciona en función de la altura de los pacientes y el paso (Ver Tabla). Un vial de 40 mg de solución pediátrica está disponible para los pacientes que necesitan administrarse menos de la dosis total de 40 mg.

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

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

La dosis máxima por aplicación es de 40 mg (0,8 ml)

Enfermedad de Crohn: La dosis recomendada de Humira en pacientes adultos con enfermedad de Crohn es de 160 mg inicialmente en el día 1 (la dosis se puede administrar en forma de cuatro inyecciones en un día, o dos inyecciones por día durante dos días consecutivos) seguidos de 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 40 mg semana por medio. Durante el tratamiento con Humira se puede continuar con la administración de aminosalicilatos, corticoesteroides, y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo 6-Mercaptopurina y Azatioprina). Algunos pacientes que experimenten una disminución de la respuesta, se pueden beneficiar con un aumento de la dosis a 40 mg cada siete días. Algunos pacientes quienes no hayan respondido en la cuarta semana, se pueden beneficiar con una terapia de mantenimiento continuada hasta la semana 12. La terapia continuada deberá ser cuidadosamente reevaluada en aquellos pacientes que no hubieran respondido en este período. Durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis de corticoides podrá ser disminuida de acuerdo a las guías de la práctica clínica.

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

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

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

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

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

Preparación de Humira™/Adalimumab: Humira™/Adalimumab debe ser empleado bajo la guía y suparvisión de un médico. Los pacientes podrán autoaplicarse la inyección si su médico determina su conveniencia, siempre bajo segui-

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. Folio Nº 220 MESA DE ENTRADAS

miento clínico, según sea necesario, después de un entrenamiento adecuado en las técnicas de aplicación subcutánea.

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

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

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

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

Uso geriátrico: Del número total de sujetos en estudios clínicos de tratamiento con Humira, el 10,7% tenía 65 años y más, mientras que aproximadamente el 2,2% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis que se necesita para esta población.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Infecciones: Con el empleo de antagonistas del FNT, incluyendo Humira™/Adalimumab, se ha informado de infecciones serias, producidas por bacterias, micobacterias micosis invasivas (histoplasmosis, aspergilosis, 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 informadohospitalizaciones o evoluciones fatales asociadas con infecciones. Muchas de las infecciones serias se presentaron en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con la enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

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

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

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

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

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

4050

A.N.M.A.T. 221 MESA DE ENTRADA

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

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

PRECAUCIONES

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

Tuberculosis: Al igual que con otros antagonistas del FNT, en los estudios clínicos se ha informado de casos de tuberculosis (frecuentemente diseminados o extrapulmonares en su presentación clínica) asociados con la administración de Humira™/Adalimumab. Si bien se observaron casos con todas las dosis, la incidencia de reactivaciones de la tuberculosis se vio particularmente incrementada con dosis de Humira™/Adalimumab superiores a la recomendada. Antes de iniciar el tratamiento con Humira™/Adalimumab, todos los pacientes deberán evaluarse para detectar posible infección tuberculosa activa o inactiva (latente). Esta evaluación deberá incluir la obtención de una historia clínica detallada registrando cualquier posible contacto previo con pacientes con tuberculosis activa y todo tratamiento inmunosupresor anterior y/o actual. Se deberá practicar los estudios apropiados (por ejemplo: radiografía de tórax y prueba de la tuberculina) de acuerdo con las recomendaciones locales. Se deberá iniciar el tratamiento de infecciones tuberculosas latentes antes de la terapia con Humira. Cuando se realicen tests cutáneos de tuberculina para detectar una infección tuberculosa latente, una induración de 5 mm o mayor se considerará positiva, aún si el paciente hubiera recibido previamente vacunación BCG. La posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, deberá ser considerada especialmente en inmigrantes o viajeros de países con una alta prevalencia de tuberculosis, o en quienes hayan tenido un contacto estrecho con un paciente con tuberculosis activa. El tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira™/Adalimumab. Sin embargo, pacientes tratados con Humira™/Adalimumab, con resultados negativos en las pruebas de detección de infección tuberculosa latente, desarrollaron tuberculosis activa, y algunos pacientes quienes habían recibido previamente tratamiento para tuberculosis activa o para tuberculosis latente, desarrollaron una tuberculosis activa mientras eran tratados con agentes anti TNF. Los pacientes que reciben Humira deberán ser monitoreados para signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque puede haber tests cutáneos para infección tuberculosa, falsamente negativos. El riesgo de un test

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

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

4050

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 222 MESA DE ENTRADA

7

de tuberculina falsamente negativo, debe ser considerado especialmente en aquellos pacientes severamente enfermos, o inmunocomprometidos. Ante la presencia de tuberculosis activa, no deberá iniciarse el tratamiento con Humira™/Adalimumab. Si se diagnostica tuberculosis inactiva, se deberá iniciar la profilaxis antituberculosa adecuada según las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Humira™/Adalimumab. También deberá ser considerada la terapia antituberculosa antes de iniciar el tratamiento con Humira™ en pacientes que presenten tests cutáneos negativos, pero que presenten factores de riesgo para la infección TBC. La decisión de iniciar la terapia antituberculosa en dichos pacientes deberá ser tomada luego de evaluar los riesgos de una infección tuberculosa latente y los riesgos de la terapéutica antituberculosa. Si se considera necesario, se deberá realizar una interconsulta con un especialista en el tratamiento de la tuberculosis. Se deberá indicar a los pacientes que acudan al médico si advirtieran signos / síntomas (por ejemplo, tos persistente, consunción / pérdida de peso, febrícula) indicativos de infección tuberculosa.

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

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

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

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

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

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

[1] *Nota: Este producto no se comercializa en Argentina

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

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

CCDS03320212 – Rev May 2012
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO 223 MESA DE ENTRADA

vos por al menos 5 meses luego de la última inyección recibida por la madre durante el embarazo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Empleo en Pediatría: No se ha estudiado la seguridad y eficacia del Adalimumab en pacientes pediátricos, excepto en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. En el estudio de artritis idiopática juvenil, Humira demostró reducir los signos y síntomas de la enfermedad activa poliarticular, en pacientes de 4 a 17 años de edad. Humira no ha sido estudiado en niños menores de 4 años y existen datos limitados del tratamiento con Humira en niños con un peso inferior a 15 kg. La seguridad de Humira en pacientes pediátricos fue generalmente similar a la observada en adultos, con ciertas excepciones (Ver Reacciones Adversas)

Empleo en Geriatría: De la cantidad total de sujetos estudiados en los estudios clínicos llevados a cabo con Humira™/Adalimumab, el 10.7% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente el 2.2% 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 ge-

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. 224 MESA DE ENTRADA

neral, se recomienda precaución cuando se trate a los ancianos.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos: Humira® / Adalimumab fue estudiado en 7615 pacientes en estudios controlados y abiertos de hasta 60 meses de duración ó más. Estos estudios incluyeron pacientes con artritis reumatoidea de larga y corta antigüedad, así como pacientes con artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y psoriasis. Los datos de la Tabla 1 están basados en estudios pivotales controlados comprendiendo 5124 pacientes que recibieron Humira y 3132 pacientes que recibieron placebo o comparador activo durante el período controlado. La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos durante el segmento doble ciego y controlado de los estudios pivotales fue 5.7% para los que recibieron Humira y 5.7% de los pacientes del grupo control. Es de esperar que aproximadamente el 14% de los pacientes manifestará reacciones en el sitio de la inyección, basado en uno de los eventos adversos más comunes con Humira™/Adalimumab en estudios clínicos controlados. Los eventos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, por lo menos posiblemente relacionados con el Adalimumab, se detallan por sistema orgánico y frecuencia (muy común ≥1/10; común ≥1/100 a < 1/10; poco común ≥1/1000 a < 1/100; y raros ≥ 1/10000 a < 1/1000 en la tabla que figura a continuación. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las distintas indicaciones. En la columna de Sistema Orgánico aparece un asterisco (*) si se proporciona información más detallada en las secciones Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1 - Efectos indesejables en estudios clínicos

Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
Infecciones e infestaciones*	Muy Común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones altas y bajas del tracto respiratorio, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones de oído, infecciones bucales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones.
	Poco común	Tuberculosis e infecciones oportunistas (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por mycobaterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas.
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos) *	Común	Neoplasma benigno, cáncer de piel no melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
	Poco Común	Linfoma**, neoplasmas de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasma de pulmón y neoplasma tiroideo), melanoma**.
Trastornos hemolinfáticos*	Muy Común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos inmunológicos*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos metabólico-nutricionales	Muy Común	Lípidos aumentados
	Común	Hipokalemia, ácido úrico aumentado, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Trastornos del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy Común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión del nervio radicular

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

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 225 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1 - Efectos Indeseables en estudios clínicos		
Sistema Orgánico	Frecuencia	Eventos Adversos
	Poco Común	Temblor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Deterioro de la vista, conjuntivitis, blefaritis, inflamación del ojo
	Poco Común	Diplopía
Trastornos auditivos y laberínticos	Común	Vértigo
	Poco Común	Pérdida de la audición, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco Común	Arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Rubor, hematoma, hipertensión
	Poco común	Oclusión vascular arterial, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Náuseas y vómitos, dolor abdominal
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, reflujo gastroesofágico, sintoma sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos Hepatobiliares*	Muy Común	Enzimas hepáticas elevadas
	Poco Común	Esteatosis hepática, colelitiasis y colecistitis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Muy Común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)
	Común	Prurito, urticaria, contusión (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco Común	Sudoración nocturna, cicatriz
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Muy Común	Dolor músculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo aumento de la CPK plasmática)
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, deterioro renal
	Poco Común	Nicturia
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y en el sitio de la inyección*	Muy común	Reacción en el sitio de la aplicación (incluyendo eritema en el sitio de la aplicación)
	Común	Dolor de pecho, edema
	Poco común	Inflamación
Pruebas de laboratorio	Común	Trastornos de la coagulación y sangrado (incluyendo tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado), pruebas de autoanticuerpo positiva (incluyendo anticuerpo ADN de doble cadena), lactato deshidrogenasa plasmática aumentada
Lesiones e intoxicación*	Común	Cicatrización alterada

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

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

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

Infecciones: En los estudios controlados con placebo, el índice de infección fue de 1.49 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab y de 1.44 por paciente/año en el grupo que recibió el agente control. La incidencia de infecciones serias fue de 0, 03 por paciente / año en los pacientes que recibieron Humira™/Adalimumab y de 0.03 por paciente/año en los que recibieron el agente control. Las infecciones fueron principalmente infecciones respiratorias altas, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó con el tratamiento después de resolverse la infección. En los estudios abiertos y controlados con Humira™/Adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidos raros casos de infecciones fatales), que incluyen informes de tuberculosis (incluyendo tuberculosis miliar y localizaciones extrapulmonares) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por Neumocistis carinii, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: Durante las partes controladas de estudios pivotales con Humira™ / Adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante incluyendo espondiloartritis axial, enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa y

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 226 MESA DE ENTRADAS

psoriasis se observaron neoplasias no linfomas, y cáncer de piel no melanoma, a un índice (intervalo de confianza del 95%) de 7,9 (5.2, 12.2) por 1000 pacientes año entre 4622 pacientes tratados con Humira™/Adalimumab versus un índice de 5,9 (2,9, 11,8) por 1000 pacientes año entre 2827 pacientes tratados con el agente control (la duración media del tratamiento fue de 5.1 meses para Humira™/Adalimumab y de 4.0 meses para los que recibieron el agente control). El índice (intervalo de confianza del 95%) del cáncer de piel no melanoma fue de 9.8 (6.7, 14.4) por 1000 pacientes año entre los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab y de 4.4 (2.0, 9.8) por 1000 pacientes año entre los pacientes que recibieron el agente control. De estas neoplasias de piel, los carcinomas de células escamosas se observaron con índices de 2.6 (1.3,5.5) por 1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95%) entre los pacientes tratados con Humira, y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1000 pacientes-año entre los pacientes control. El índice (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0.8 (0.2, 3.0) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con Humira™/Adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1000 pacientes-año entre los pacientes que recibieron el agente control. En la parte controlada de los estudios clínicos y en los estudios abiertos de extensión en curso y completados, el índice observado de neoplasias, excepto linfoma y cáncer de piel no melanoma, es de aproximadamente 9.2 por 1000 pacientes-año. El índice observado de cáncer de piel no melanoma es de aproximadamente 10.4 por 1000 pacientes-año y el índice observado de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 pacientes-año. La mediana de duración de estos estudios es de aproximadamente 3.2 años e incluyó 5433 pacientes que recibieron tratamiento con Humira™/Adalimumab durante por lo menos 1 año o que desarrollaron neoplasias dentro del año de haber iniciado el tratamiento, lo cual representa más de 23085 pacientes-años de tratamiento. No se observaron tumores en 171 pacientes con una exposición de 567,8 pacientes/año durante un ensayo realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (JIA).

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

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

Elevación de Enzimas Hepáticas: En estudios controlados fase 3 con HUMIRA (40 mg SC cada dos semanas), en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de entre 4 y 104 semanas se produjeron levaciones de ALT ≥ 3 x LSN se produjo en el 3,7% de los pacientes tratados con HUMIRA y 1.6% de los pacientes del grupo control. Como muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que causan elevación de las enzimas hepáticas (por ejemplo, AINE, MTX), la relación entre HUMIRA y la elevación de las enzimas del hígado no está clara. En la fase 3 de ensayos controlados con HUMIRA (Dosis inicial de 160 mg y 80 mg o 80 mg y 40 mg en los días 1 y 15, respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que van desde 4 hasta 52 semana, la elevación de ALT ≥ 3 x LSN se produjo en el 0,9% de los pacientes tratados con HUMIRA y 0.9% de los pacientes de la rama control. En la fase 3 de estudios controlados de HUMIRA (Dosis inicial de 160 mg y 80 mg en los días 1 y 15 respectivamente, seguidos de 40 mg cada dos semanas), en pacientes con colitis ulcerosa, con un período de control con una duración de 1 a 52 semanas, aumentos de la ALT ≥ 3 x LSN se produjo en el 1,5% de los pacientes tratados con HUMIRA y en el 1,0% del grupo control. En ensayos controlados de fase 3 de HUMIRA (dosis inicial de 80 mg luego 40 mg cada dos semanas), en pacientes con psoriasis en placa con control de una duración del período que va desde 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN se produjo en el 1,8% de los pacientes tratados con HUMIRA y el 1,8% del grupo control. En la fase 3 de ensayos controlados con HUMIRA (40 mg cada dos semanas), en pacientes con espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN se produjo en 2,1% de los pacientes tratados con HUMIRA y versus 0.8% del grupo contro.En el ensayo de AIJ, las elevaciones de las transaminasas fueron poco vistos y similares en entre adalimumab el grupo placebo y se produjeron principalmente en combinación con metotrexato. En todas las indicaciones en los ensayos clínicos con pacientes ALT planteadas fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron aún continuando el tratamiento.Sin embargo se han [redacted] incluyendo fallo hepático en pacientes que reciben bloqueantes del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal con el tratamiento con adalimu-

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1889 EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

4050

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 227 MESA DE ENTRADAS

mab aún no se mantiene claro.

Inmunogenicidad: Los pacientes de los estudios de fase I, II y III fueron estudiados en diferentes tiempos del estudio para investigar anticuerpos contra el Adalimumab durante un periodo de seis a doce meses. En los estudios pivotales, los anticuerpos anti Adalimumab fueron identificados en 58/1053 (5.5%) pacientes tratados con Adalimumab comparado con 2/370 (0.5%) con placebo. En aquellos pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 12.4%, comparado con 0.6% cuando el Adalimumab se utilizó como agregado al Metotrexato. En pacientes con artritis psoriásica, los anticuerpos contra Adalimumab fueron identificados en 38/376 pacientes (10%) tratados con Adalimumab. En pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 13.5% (24/ 178 pacientes) comparado con 7% (14 de 198 pacientes) cuando el Adalimumab fue utilizado como un agregado al Metotrexato. En pacientes con espondilitis anquilosante, los anticuerpos fueron identificados en 17/204 pacientes (8.3%) tratados con Adalimumab. En pacientes que no recibieron Metotrexato concomitante, la incidencia fue 16/185 (8.6%) comparado con 1/19 (5.3%) cuando el Adalimumab fue utilizado como un agregado al Metotrexato. En pacientes con enfermedad de Crohn, los anticuerpos fueron identificados en 7/269 pacientes (2.6%) tratados con Adalimumab. En pacientes con psoriasis, los anticuerpos anti Adalimumab fueron identificados en 77/920 pacientes (8.4%) tratados con Adalimumab como monoterapia. En pacientes con artritis idiopática juvenil, los anticuerpos anti-Adalimumab fueron identificados en el 16% de los pacientes tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían Metotrexato concomitantemente, la incidencia fue del 6% comparada con el 26% tratados con Adalimumab como monoterapia. En pacientes con psoriasis en placa en monoterapia prolongada con Adalimumab que participaron en un estudio de retiro y reanudación del tratamiento, el índice de anticuerpos contra Adalimumab después de la reanudación del tratamiento (2.3%) fue similar al índice observado antes del retiro (1.9%).

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

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

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

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

SOBREDOSIS

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

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

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

PRESENTACIÓN

Humira™/Adalimumab solución para inyección se presenta como solución estéril de 40 mg de Adalimumab disueltos en

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial : Av. Valentín Vergara 1989
B1891EUF, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4368

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

4050

A.N.M.A.T. Folio Nº 228 MESA DE ENTRADAS

0, 8 ml de solución estéril para administración parenteral en los siguientes envases:

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

- Envase conteniendo 1 blister con 1 jeringa prellenada y 1 apósito embebido en alcohol - Lista Nº 3799
- Envase conteniendo 2 blisters, cada uno con 1 jeringa prellenada y 1 apósito embebido en alcohol - Lista Nº 3799

Humira™/Adalimumab 40 mg solución para inyección en jeringas monodosis prellenadas con cubreaguja de seguridad (para uso hospitalario y personal auxiliar):

- Envase conteniendo 1 blister con 1 jeringa prellenada con cubre aguja de seguridad y 1 apósito embebido en alcohol - Lista Nº 3799

Humira™/Adalimumab 40 mg solución para inyección en frasco-ampolla monodosis:

- Envase conteniendo 1 blister con 1 frasco ampolla, 1 jeringa estéril vacía en bolsita y 2 apósitos embebidos en alcohol. Los frascos-ampolla vienen provistos con tapones de goma, aros de aluminio y cierres flip-off - Lista Nº 3797

Humira™/Adalimumab 20 mg solución para inyección en jeringas monodosis prellenadas de 0.4 ml:

- Envase conteniendo 2 blisters, cada uno con 1 jeringa prellenada y 1 apósito embebido en alcohol

Humira PEN: Envase que contiene dos apósitos con alcohol y dos bandejas con las dosis. Cada bandeja con la dosis consiste en una lapicera para utilizar una sola vez que contiene 1 jeringa de vidrio pre-llenada de 1ml con una aguja fija de calibre 27, 1,25 cm, que suministra 40 mg (0,8 ml) de Humira. - Lista Nº 4339

Humira PEN – Envase para el Principiante con Enfermedad de Crohn: Envase que contiene 6 apósitos con alcohol y 6 bandejas. Cada bandeja con la dosis consiste en una lapicera para utilizar una sola vez, que contiene una jeringa de vidrio pre-llenada de 1 ml con una aguja fija de calibre 27, 1,25 cm, que suministra 40 mg (0,8 ml) de Humira-Lista 4339

CONSERVACIÓN

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

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Jeringa Prellenada / Humira PEN: Elaborado, Envasado y Acondicionado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schutzenstrasse 87 D-88212 Ravensburg, Alemania, para Abbott Laboratories.

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

Importado y Distribuido por:

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

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

Abbott Laboratories Uruguay S. A. - Avda. D. A. Larrañaga 4496. Montevideo – Uruguay - Ley 15443. insc. Nº 68. Reg. MSP Nº 39644 - D. T. Q. F. Laura Zerbi - Venta bajo receta profesional - Servicio Abbott de Atención al Médico y Paciente: 0800-2268

Fecha de última revisión: Mayo 2012

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

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

4050

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 229 MESA DE ENTRADAS

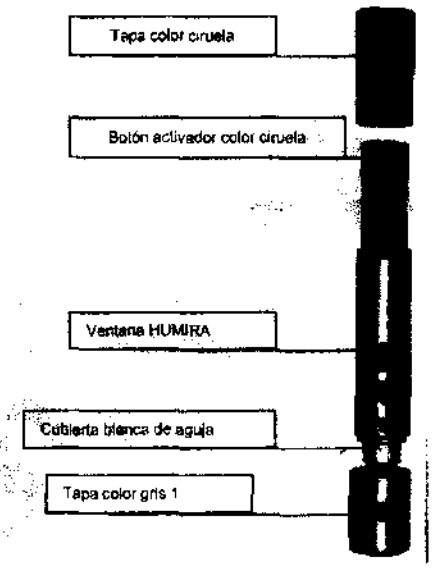
PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE APLICACIÓN DE HUMIRA PEN

HUMIRA™ **LISTA Nº: 4339**

ADALIMUMAB

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

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Alemana



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

Organización de la Inyección

- Encuentre una superficie plana y limpia
- No utilizar si los sellos de arriba y de abajo del envase están rotos o no están presentes. Comuníquese con su farmacéutico si los sellos están rotos.
- Tome una bandeja de dosis que contiene Humira PEN de la heladera. Esperar 15-20 minutos antes de usar, después de haber retirado de la heladera. No utilice la lapicera si ha estado congelada o si ha sido olvidada a la exposición directa de la luz solar.

Ud. necesitará los siguientes elementos para cada dosis:

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

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

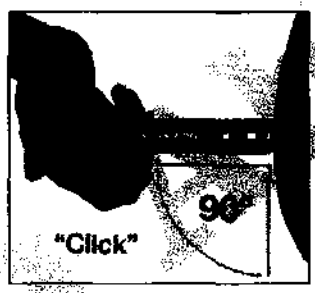
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

4050

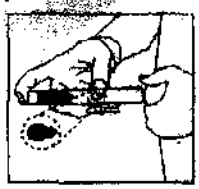
A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 231

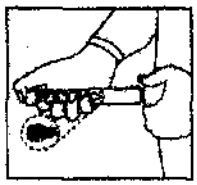
- Con su mano libre, pellizque suavemente una parte del área de piel limpia en el lugar de la inyección. Sólo remover las tapas inmediatamente antes de la inyección. Sostener el cuerpo gris de la jeringa con una mana. Colocar la mano en la mitad del dispositivo de modo de no cubrir ni la tapa gris (1) ni la tapa color ciruela (2). Sostener la lapicera con la tapa gris (1) apuntando hacia arriba. Remover la tapa gris (1) tirando de la misma (no girar). Controlar que el pequeño cobertor de la aguja haya salido con la tapa. No tocar la aguja. No hay problemas si unas pequeñas gotas de líquido salen de la aguja. La cubierta blanca de la aguia puede ser vista.

- Ubique el extremo blanco de la Lapicera en posición horizontal (formando un ángulo de 90°) y en forma plana contra el área de piel levantada, de modo que pueda ver la Ventana con el líquido. La presencia de una o más burbujas en la venta es normal. Ubique la Lapicera de modo que no se inyecte la aguja en los dedos que están sosteniendo la piel levantada.



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





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

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

CCDS03320212 – Rev May 2012
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. 232 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

Elaborado, Envasado y Acondicionado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schutzenstrasse 87 D-88212 Ravensburg, Alemania, para Abbott Laboratories.

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

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott