



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ADALIMUMAB

HUMIRA 40 mg/0,4 ml SOLUCION INYECTABLE, JERINGA PRELLENADA PB 1428

HUMIRA 40 mg/0,8 ml SOLUCION INYECTABLE, JERINGA PRELLENADA PB.1026

HUMIRA 40 mg/0,8 ml SOLUCION INYECTABLE FRASCO AMPOLLA P.B.1273

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Código ATC: L04AB04

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.

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 CI50 de 0,1-0,2 nM).

Efectos farmacodinámicos

Tras el tratamiento con Humira ®, se observó una rápida disminución de los niveles de los componentes de fase aguda de inflamación (proteína C reactiva, PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) y de las citoquinas plasmáticas (IL-6) en comparación con el inicial en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles plasmáticos de 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 Humira ®. Los pacientes tratados con Humira ® generalmente experimentaron mejorías en los signos hematológicos de inflamación crónica.

En pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e hidradenitis supurativa se ha observado un rápido descenso en los niveles de Proteína C reactiva (PCR), después del tratamiento con Humira ®. En pacientes con enfermedad de Crohn se observó una reducción en el número de células que expresan marcadores inflamatorios en el colon, incluyendo una reducción significativa en la expresión del TNF α . Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han mostrado evidencias de cicatrización de mucosa en pacientes tratados con Adalimumab.





3.2. Farmacocinética

Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg adalimumab, la absorción y distribución fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración. La media de la biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Tras la administración de dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96 % de las plasmáticas.

Tras la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el estado estacionario fue aproximadamente 5 µg/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 µg/ml (con metotrexato concomitante), respectivamente. Los niveles plasmáticos de adalimumab en estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana. En pacientes adultos con psoriasis, la media de la concentración en el punto mínimo en el estado estacionario fue de 5 microgramos/ml durante el tratamiento en monoterapia con adalimumab 40 mg en semanas alternas.

En pacientes adultos con hidradenitis supurativa, con una dosis de 160 mg de Humira 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 aproximadamente de 8 a 10 µg/ml durante el tratamiento con adalimumab 40 mg semanal.

La exposición de adalimumab en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS) se predijo usando modelos de farmacocinética poblacional y simulación basado en la farmacocinética del conjunto de indicaciones en otros pacientes pediátricos (psoriasis pediátrica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn pediátrica, y artritis asociada a entesitis).

La pauta posológica recomendada para HS en adolescentes es 40 mg en semanas alternas. Debido a que la exposición a adalimumab se puede ver afectada por el tamaño corporal, los adolescentes con mayor peso corporal y una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de la dosis recomendada en adultos de 40 mg semanales. En pacientes con enfermedad de Crohn, con la dosis de carga de 80 mg de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Humira en la semana 0, seguida de 40 mg de Humira en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 5,5 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Con la dosis de carga de 160 mg de Humira en la semana 0, seguida de 80 mg de Humira en la semana 2, se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de aproximadamente 7 microgramos/ml en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira en semanas alternas.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, la dosis de inducción con adalimumab fue de 160/80 mg u 80/40 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, dependiendo de un corte de 40 kg de peso corporal. 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 en semanas alternas) o Dosis Baja (20/10 mg en semanas alternas). La media (\pm DS) de la concentración sérica valle de adalimumab alcanzada en la semana 4 fue $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ para pacientes ≥ 40 kg (160/80 mg) y $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ para pacientes < 40 kg (80/40 mg). Para aquellos pacientes que permanecieron en el tratamiento aleatorizado, la media (\pm DS) de la concentración valle de adalimumab en la semana 52 fue de $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ para el grupo de la Dosis Estándar y $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ para el grupo de Dosis Bajas. Se mantuvo la media de las concentraciones valle en los sujetos que continuaron el tratamiento con adalimumab en semanas alternas durante 52 semanas. Para aquellos pacientes en los que se produjo una escalada de dosis del régimen de semanas alternas a semanalmente, la media (\pm DS) de las concentraciones séricas de adalimumab en la semana 52 fueron $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg semanalmente) y $6,7 \pm 3,5$ (20/10 mg semanalmente).

En pacientes con colitis ulcerosa, con la dosis de carga de 160 mg de Humira en la Semana 0, seguida de 80 mg de Humira en la Semana 2 se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas de adalimumab de aproximadamente 12 microgramos/ml durante el periodo de inducción. Se observaron niveles medios en el punto mínimo en el estado estacionario de 8 microgramos/ml en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron una dosis de mantenimiento de 40 mg de Humira en semanas alternas.

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 semanas alternas comenzando en la semana 1, permitió alcanzar concentraciones medias en el estado estacionario de aproximadamente 8 a 10 $\mu\text{g/ml}$. 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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

asociada 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 predichas indican que, en ausencia de metotrexato, una dosis de carga puede llevar a un aumento inicial de la exposición sistémica.

La modelización y simulación de la farmacocinética/farmacodinámica y la farmacocinética de la población predijeron 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 AR, HS, CU, EC o Ps, pacientes con HS adolescente, y pacientes pediátricos ≥ 40 kg con EC).

Tras la administración subcutánea en semanas alternas de 24 mg/m^2 (hasta un máximo de 40 mg) en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) que tenían entre 4 y 17 años, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos de la Semana 20 a la 48) fue $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (102 %CV) con adalimumab sin metotrexato concomitante y $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) con metotrexato concomitante.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años o de 4 años o más y un peso menor de 15 kg dosificados con 24 mg/m^2 de adalimumab, la concentración plasmática media de adalimumab en estado estacionario fue $6,0 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101 % CV) para adalimumab sin metotrexato concomitante y $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (71,2 % CV) con metotrexato concomitante.

Tras la administración de 24 mg/m^2 (hasta un máximo de 40 mg) por vía subcutánea en semanas alternas en pacientes de 4 a 17 años con artritis asociada a entesitis, la concentración media de adalimumab en estado estacionario (valores medidos en la Semana 24) fue de $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ para adalimumab sin metotrexato concomitante y $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ con metotrexato concomitante.

Después de la administración de $0,8 \text{ mg/kg}$ (hasta un máximo de 40 mg) subcutáneamente en semanas alternas a pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica, la media de concentración \pm DS de adalimumab en estado estacionario fue aproximadamente un $7,4 \pm 5,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1.300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) se observó que eran inferiores en pacientes con AAA cuantificables.





Insuficiencia renal o hepática. Humira o se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única, a dosis repetidas y genotoxicidad.

Se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal/perinatal en monos cinomolgos con dosis de 0,30 y 100 mg/kg (9-17 monos/grupo) que no ha revelado evidencia de daños fetales debidos a adalimumab. No se llevaron a cabo ni estudios de carcinogénesis ni de evaluación estándar de la fertilidad y de la toxicidad postnatal con adalimumab debido a la falta de modelos apropiados para estudiar un anticuerpo con reactividad cruzada limitada al TNF del roedor y al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres

4. INDICACIONES

ADULTOS

Artritis Reumatoide

Tratamiento de la artritis reumatoidea moderada a severa no tratada previamente con Metotrexate.

Artritis Psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa moderada a severa cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Humira reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.

Espondilitis

Tratamiento de la espondilitis anquilosante en adultos, quienes han tenido una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales.

Tratamiento de adultos con Espondiloartritis Axial Activa No Radiográfica, que presente una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Enfermedad de Crohn

Tratamiento de la Enfermedad de Crohn, de moderada a severa en pacientes adultos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Colitis Ulcerativa

Tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido respuesta inadecuada a la terapia convencional o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones para las mismas.

Psoriasis en placa

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a severa en placas en manos y pies incluyendo lesión ungueal que son candidatos para la terapia sistémica.

Uveítis

Tratamiento de la uveítis no infecciosa anterior, intermediaria, posterior y panuveítis en pacientes adultos.

Hidradenitis

Tratamiento de pacientes adultos con hidradenitis supurativa (acné inverso) de moderada a severa, incluyendo tratamiento de lesiones inflamatorias.

Enfermedad de Behcet

Tratamiento de la enfermedad Intestinal de Behcet en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

PEDIATRICOS

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la artritis reumatoide juvenil idiopática (ARJ) moderada a severa en pacientes pediátricos de 13 a 17 años, usando solo o en combinación con metotrexate.

Tratamiento para la reducción de signos y síntomas de artritis reumatoidea juvenil idiopática (ARJ) moderada a severa en pacientes pediátricos de 6 a 12 años, usado solo o en combinación con metotrexate.

Enfermedad de Crohn

Tratamiento de pacientes pediátricos, mayores de 6 años con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que no han tenido una respuesta a la terapia convencional.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

ADULTOS

Artritis reumatoide

Adultos: 40 mg subcutáneo cada 2 semanas

Artritis Psoriásica

Adultos 40 mg subcutáneo cada 2 semanas

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa: adultos inducción del tratamiento con 80 mg vía subcutánea la primera semana, continuando con 40 mg vía subcutánea cada dos semanas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Adultos 40 mg subcutánea cada 2 semanas

Espondilitis

Adultos 40 mg subcutáneo cada 2 semanas

Adultos: 40mg vía subcutánea en semanas alternas

Enfermedad de Crohn

Tratamiento de la enfermedad de Crohn, de moderada a severa en pacientes adultos:
Dosis inicial: 160 mg vía subcutánea, seguido a las dos semanas de 80 mg, vía subcutánea. A partir de las siguientes dos semanas el tratamiento de mantenimiento es 40 mg subcutáneo cada dos semanas.

Colitis Ulcerativa

Periodo de inducción 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2. Inyección subcutánea. Periodo de mantenimiento: 40 mg en semanas alternas, vía subcutánea.

Psoriasis en placa

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa: adultos Inducción del tratamiento con 80 mg vía subcutánea la primera semana, continuando con 40 mg vía subcutánea cada dos semanas.

Dosis inicial: 80 mg vía subcutánea la primera semana, continuando con 40 mg, vía subcutánea cada dos semanas.

Cuando la respuesta es inadecuada después de 16 semanas de tratamiento, aumentar la frecuencia a una dosis semanal de 40 mg subcutáneo, una vez lograda la respuesta favorable continuar cada 2 semanas 40 mg.

Uveítis

Adultos: Dosis inicial de 80 mg seguida de 40 mg una semana después de la dosis inicial. Puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden ser reducidos gradualmente hasta cero, de acuerdo con la práctica clínica, u otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hidradenitis

Adultos 40 mg semanales durante 24 semanas. Tiempo máximo 36 semanas.

Enfermedad de Behcet

Dosis inicial 160 mg, seguido a la semana 2 de 80 mg y con un mantenimiento a partir de la semana 4 de 40 mg vía subcutánea hasta un tiempo de 52 semanas.

PEDIATRICOS

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento para la reducción de signos y síntomas de artritis reumatoide juvenil idiopática (ARJ) moderada a severa en pacientes pediátricos de 13 a 17 años, usado solo o en combinación con metotrexato, A la posología: 20 mg vía subcutánea intersemanal a pacientes con peso corporal < de 30 Kg y 40 mg vía subcutánea intersemanal a pacientes con peso corporal ≥ 30 Kg.

Tratamiento para la reducción de signos y síntomas de artritis reumatoidea juvenil idiopática (ARJ) moderada a severa en pacientes pediátricos de 6 a 12 años, usado solo o en combinación con metotrexate.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Enfermedad de Crohn

Pacientes con peso corporal menor de 40 kg

Dosis inicial: Día 1: 40 mg, Día 15: 20 mg.

Dosis de mantenimiento: Día 29: enfermedad severa activa: 20 mg en semanas alternas.

Enfermedad moderada activa: 10 mg en semanas alternas.

En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 80 mg día 1; 40 mg en día 15.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg

Dosis inicial: Día 1: 80 mg, Día 15: 40 mg.

Dosis de mantenimiento: Día 29: enfermedad severa activa; 40 mg en semanas alternas. Enfermedad moderada activa: 20 mg en semanas alternas.

En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, se puede usar la siguiente dosis: 160 mg día 1 y 80 mg el día 15.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y/o hepática

Humira no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población Pediátrica

No hay un uso relevante de Humira en niños menores de 2 años. No se administre en menores de 6 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Humira se administra mediante inyección subcutánea.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Muy raras (<1/10.000)
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones

Poco frecuentes: Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo *mycobacterium avium*), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis¹.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (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: Leucemia¹.

No conocida: Linfoma hepatoesplénico de células T¹, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino 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 Sarcoidosis¹, vasculitis

Raras: Anafilaxia¹.

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 de la raíz nerviosa.

Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular¹⁾, 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, síndrome del ojo seco.

Poco frecuentes: Diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Sordera, tinnitus.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia.

Poco frecuentes: Infarto de miocardio ¹⁾, arritmia, insuficiencia cardiaca 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 pulmonar¹⁾, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural¹⁾.

Raras: Fibrosis pulmonar¹⁾.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico,





Poco frecuentes: Pancreatitis, disfagia,
Raras: Perforación intestinal¹⁾.

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 B¹⁾, hepatitis autoinmune¹⁾.
No conocida: Fallo hepático¹⁾.

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 palmoplantar)¹⁾, urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia¹⁾, prurito.
Poco frecuentes: Sudores nocturnos, cicatrices.
Raras: Eritema multiforme¹⁾, síndrome de Stevens-Johnson¹⁾, angioedema¹⁾, vasculitis cutánea¹⁾, reacción liquenoide en la piel¹⁾.
No conocida: Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis¹⁾.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético.
Frecuentes: Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa).
Poco frecuentes: Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico.
Raros: Síndrome similar al lupus¹⁾.

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, pirexia¹⁾.
Poco frecuentes: Inflamación, edema facial.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Exploraciones complementarias

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 del lactato deshidrogenasa plasmática.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales

Frecuentes: Alteraciones de la cicatrización.

1) incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos."

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Humira ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con Humira tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró Humira junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Humira sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de Humira y anakinra no está recomendada.
La administración conjunta de Humira y abatacept no está recomendada.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves bacterias, micobacterianas, micóticas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

invasivas (histoplasmosis diseminadas o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas.

La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Humira. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Humira 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 Humira 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, coccidiomicosis o blastomicosis, entre otras.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Humira deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira 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 Humira 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.

Se han notificado **infecciones graves**, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con Humira.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con Humira. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Humira, 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 con antecedentes de tuberculosis o





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 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 Humira.

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Humira 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 debe iniciar el tratamiento con una profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento con Humira y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis antituberculosa antes del inicio del tratamiento con Humira en pacientes con factores de riesgos múltiples o significativos 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.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de esta en pacientes tratados con Humira. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con Humira.

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 Humira.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con Humira. 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.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Humira. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

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 Humira, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Humira. 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 monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Humira. No existen datos adecuados 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 Humira e iniciar un tratamiento antiviral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo Humira 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 deberán considerar con precaución el uso de Humira 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 Humira.

Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

Antes del inicio del tratamiento con Humira y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales preexistentes o en desarrollo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a Humira fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Humira fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Humira. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Humira e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con Humira, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los 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. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno post-autorización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. 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, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento menor de 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno post-autorización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

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. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con Humira se han presentado en pacientes adultos jóvenes en





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Humira.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con Humira continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira.

En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Humira. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

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 cribar para displasia 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 colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con Humira reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Humira. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Humira.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con Humira.

En pacientes pediátricos 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 Humira.

Los pacientes en tratamiento con Humira pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (p.ej., vacuna BCG) a lactantes expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes tratados con Humira. Humira debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Humira está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave. El tratamiento con Humira debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

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

Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 FAMES biológicos (por ejemplo: anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Humira es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Humira 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 artroplastia, mientras estaban en tratamiento con Humira, es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que Humira no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,7%) tratados con Humira fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,5%). Algunas de dichas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular con relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

8.2. Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En un registro de cohortes prospectivo, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que termina con, al menos, un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7%) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8%) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustado 1,31, 95% IC 0,38-4,52) y 16/152 (10,5%) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14, IC 95% 0,31-4,16). El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95% 0,45 a 2,73) para AR y EC combinadas.

No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias 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 de la muestra y el diseño no aleatorizado.

Debido a la inhibición del TNF, 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 puede atravesar la placenta al suero de niños 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 vivas (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.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio-riesgo sea favorable.

8.3. 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, Humira puede usarse durante la lactancia.

No se administre durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

8.4. Fertilidad

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



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Humira sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir vértigos y alteraciones de la visión tras la administración de Humira.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas
Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV)

10. SOBREDOSIS

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la formula

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020

