

SIM EXPRESS
Información dirigida a los profesionales de la salud

Adalimumab

Inmunosupresor. Anticuerpo monoclonal. Código ATC: L04AB04

Mecanismo de acción

*Adalimumab*¹ se une específicamente al Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del FNT, en la superficie celular. No se une ni inactiva a la linfotóxina (FNT- β). *In vitro*, lisa las células que expresan en su superficie FNT, en presencia de complemento. También, modula las respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por el FNT, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración de los leucocitos.

Adalimumab disminuye la proteína-C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y las metaloproteinasas de matriz MMP-1 y MMP-3.

Dosificación

Adultos

Artritis reumatoidea (moderada a severa)

- La dosis intravenosa (IV) de 0,5 a 1 mg/kg cada 2 ó 2,5 semanas, resultó efectiva como monoterapia o combinada con metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea activa. El anticuerpo se administró lentamente entre 3 a 5 minutos.

- Los fabricantes recomiendan una dosis subcutánea (SC) de: 40 mg cada 2 semanas. Puede administrarse concomitantemente con metotrexato, glucocorticoides, AINEs, analgésicos y otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

En pacientes que no reciben concomitantemente metotrexato, el aumento en la frecuencia de la dosis de *adalimumab* 40 mg una vez por semana puede proporcionar mayores beneficios.

Dosis mayores (por ej.: 80 mg) no mejoró la respuesta comparado con dosis más bajas.

El tratamiento con *adalimumab* ha sido administrado por hasta 4 años.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de: 40 mg SC cada 2 semanas. Se puede continuar con la administración de otros agentes por ej: metotrexato, glucocorticoides, AINEs, analgésicos, otros fármacos modificadores de la enfermedad antirreumática No biológicos, durante el tratamiento con *adalimumab*.

Enfermedad de Crohn (moderada a severa), en pacientes con respuesta inadecuada a un tratamiento convencional

La dosis recomendada es de: 160 mg SC en la semana 0 (puede administrarse en 4 inyecciones/día, cada una de 40 mg ó 2 inyecciones/día, cada una de 40 mg durante 2 días consecutivos). Seguido por una dosis de 80 mg SC en la semana 2. A partir de la semana 4, una dosis de mantenimiento de 40 mg SC cada 2 semanas.

Los estudios clínicos no han evaluado el uso de *adalimumab* en esta población de pacientes más allá de 1 año.

Los corticoides y aminosalicilatos pueden continuarse durante el tratamiento con *adalimumab*.

¹ Es un anticuerpo monoclonal recombinante (IgG1) totalmente humano (no posee secuencias humanas fusionadas a secuencias no humanas o artificiales) lo que sugiere una menor probabilidad de inmunogenicidad. Este anticuerpo es específico contra FNT- α y no se une a otras citosinas.

La azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato pueden continuarse, si es necesario.

Psoriasis en placa crónica (moderada a severa)

La dosis inicial recomendada es de: 80 mg SC por única vez, seguida de dosis de 40 mg SC cada 2 semanas (comenzando 1 semana después de la dosis inicial).

Los estudios clínicos controlados no han evaluado el uso de *adalimumab* más allá de un año.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de: 40 mg SC, cada 2 semanas. El tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, AINEs, analgésicos, otros fármacos modificadores de la enfermedad antirreumática No biológicos, pueden administrarse concomitantemente.

Colitis ulcerosa, activa, refractaria (moderada a severa)

La dosis recomendada en paciente que tuvieron una respuesta inadecuada a otros inmunosupresores es de: 160 mg SC en el día 1 (puede administrarse 4 inyecciones de 40 mg en un día ó 2 inyecciones de 40 mg por día, en dos días consecutivos); 80 mg SC a los 15 días, luego 40 mg SC cada 2 semanas comenzando a los 29 días. Solo cuando hay evidencia clínica de remisión, se debe continuar el tratamiento con *adalimumab* luego de 8 semanas. Se pueden administrar concomitantemente corticoides y aminosalicilatos. La azatioprina y 6-mercaptopurina pueden administrarse conjuntamente, si es necesario.

Niños

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada en pacientes de 4 a 17 años, con un peso entre 15 y 30 kg, es de: 20 mg SC cada 2 semanas. En los pacientes con peso de 30 kg o más, la dosis recomendada es de: 40 mg cada 2 semanas. Durante el tratamiento con *adalimumab*, puede continuarse la administración concomitante de metotrexato, glucocorticoides, AINEs o analgésicos.

La seguridad y eficacia de *adalimumab* en pacientes pediátricos no ha sido establecida para indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil.

Este producto 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 en niños con peso <15 Kg. (Humira®. Prospecto)

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad promedio absoluta, estimada a partir de 3 estudios de dosis simple de *adalimumab* 40 mg SC, fue de 64%.

Distribución: el *adalimumab* alcanzó en el líquido sinovial una concentración de 31-96 % con respecto a los niveles en plasma, en pacientes con artritis reumatoidea.

Excreción: el clearance corporal total fue de 12 mL/h, en pacientes con artritis reumatoidea que recibieron una dosis simple de *adalimumab* de 0,25 a 10 mg/kg IV. Se observó que fue más alto en presencia de anticuerpos anti-*adalimumab*, y más bajo en pacientes mayores (40 años o más).

Tiempo de vida media: aproximadamente 2 semanas (rango entre 10 a 20 días) en estudios de dosis simple de 0,25 a 10 mg/kg IV.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio (< a 5%). Hipertensión (5%). Se reportaron casos de vasculitis sistémica, durante la vigilancia poscomercialización.

Efectos dermatológicos: celulitis, erisipela (< del 5%). Dolor en el sitio de inyección (12-19%). Reacción en el sitio de inyección (8-20%). Rash (12%).

La FDA recibió 7 notificaciones de casos severos de reacciones en piel, luego de la administración del fármaco, incluyendo 4 casos de eritema multiforme, 2 casos de síndrome de Stevens-Johnson y un

caso con ambas manifestaciones. El tiempo promedio en el que se manifestaron las reacciones en piel fue de 60 días, 3 casos fueron reportados dentro de los 2 meses de tratamiento. No hubo casos fatales, aunque uno requirió hospitalización.

Durante la vigilancia poscomercialización se reportó vasculitis cutánea.

Efectos endócrinos/metabólicos: hipercolesterolemia (6%), hiperlipidemia (7%).

Efectos gastrointestinales: dolor abdominal (7%), náuseas (9%).

En la etapa poscomercialización, se notificaron casos de perforación del apéndice asociada con apendicitis y pancreatitis. Diverticulitis. Perforaciones del intestino grueso, incluyendo perforaciones asociadas a diverticulitis.

Efectos hematológicos: agranulocitosis, eritrocitosis (<5%).

Se reportó durante la vigilancia poscomercialización, trombosis de vena profunda.

Una mujer de 78 años presentó deficiencia de Factor VIII adquirida lo que le ocasionó la muerte luego de 3 años de tratamiento con *adalimumab* 40 mg SC cada 2 semanas.

En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de leucemia crónica y aguda.

Efectos hepáticos: aumento de los niveles de fosfatasa alcalina (5%) y de ALT/SGPT, 3 veces o más de los niveles normales (0,9-3,5%).

Se han reportado reacciones hepáticas severas, incluyendo insuficiencia hepática aguda; reactivación del virus de la Hepatitis B, algunos casos fueron fatales.

Efectos inmunológicos: anticuerpos anti-*adalimumab* (1-12%); anticuerpos antinuclear positivos (12%). Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo: rash alérgico, reacciones anafilactoideas, reacciones típicas y no especificadas del fármaco, urticaria.

Desarrollo de cáncer en adultos: del análisis de 32 ensayos clínicos globales, se observó que ocurrieron más casos de cáncer de piel en pacientes que recibieron *adalimumab* respecto del grupo control; no obstante, durante la revisión de 45 ensayos clínicos, controlados y no controlados, se observó que el número y tipo de casos de neoplasias, fueron similares a lo esperado en la población general. En los 45 ensayos clínicos, controlados y no controlados, los tipos de cáncer más frecuentes además de linfoma y cáncer de piel no melanoma fueron: cáncer de mama, de pulmón, de colon, de próstata y melanoma.

Desarrollo de cáncer en niños y adolescentes: en la etapa poscomercialización se reportaron casos de neoplasias a veces fatales, luego de 30 meses de tratamiento (rango de 1 a 84 meses) en niños, adolescentes y adultos jóvenes que iniciaron tratamiento con bloqueadores de FNT como *adalimumab* a los 18 años o menos. La mayoría de los pacientes han sido tratados con inmunosupresores en forma concomitante. Casi la mitad de los casos fueron linfomas (Hodgkin y no Hodgkin). Los otros casos incluyeron una variedad de cánceres tales como: casos raros, asociados a inmunosupresión y no usuales en niños y adolescentes.

Durante un estudio clínico de artritis idiopática juvenil, 4% de los pacientes (4 a 17 años), reportaron casos de herpes simple, neumonía, infección del tracto urinario, faringitis y herpes zoster dentro de los 2 años de iniciado el tratamiento.

En un ensayo controlado de artritis reumatoidea que incluyó 3046 pacientes tratados con *adalimumab*, 2 pacientes desarrollaron síntomas clínicos sugestivos de síndrome tipo lupus, luego de 24 semanas de tratamiento con *adalimumab*; los pacientes mejoraron clínicamente luego de que el fármaco fue discontinuado, y no se reportaron signos de nefritis por lupus o síntomas en el SNC.

Se ha reportado sarcoidosis durante la vigilancia poscomercialización con *adalimumab*.

Efectos musculoesqueléticos: dolor de espalda (6%).

Efectos neurológicos: dolor de cabeza (12%). Parestesia, temblor, hematoma subdural (< a 5%).

Durante la vigilancia poscomercialización se ha reportado accidente cerebrovascular, casos raros de exacerbación y casos nuevos de enfermedad desmielinizante del SNC, incluyendo neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré.

Efectos oftálmicos: se reportaron 2 casos de neuritis óptica durante la etapa poscomercialización y un caso de uveítis.

Efectos renales: hematuria (5%), infecciones del tracto urinario (8%).

Efectos reproductivos: en ensayos clínicos se han reportado casos de cáncer de próstata.

Efectos respiratorios: sinusitis (11%), infecciones del tracto respiratorio superior (17%).

El Sistema de Reportes de Eventos Adversos de la FDA, cuenta con 80 casos reportados de infecciones por *Legionella pneumonia* en pacientes tratados con bloqueadores del FNT, incluyendo el *adalimumab*, entre 1999-2010, con una duración media de los tratamientos de 10,4 meses. De los 80 casos, 14 fueron fatales.

Durante la vigilancia poscomercialización se han notificado casos de embolismo pulmonar y de fibrosis pulmonar.

Se reportó un caso de sarcoidosis pulmonar y cutánea en una mujer de 38 años de edad, luego de 5 meses de iniciado el tratamiento con *adalimumab* 40 mg cada 2 semanas, con antecedentes de 13 años de psoriasis en placa y artritis psoriásica.

Una mujer de 39 años de edad desarrolló tuberculosis múltiorgánica involucrando a los pulmones, la pleura y el peritoneo, 11 meses luego de iniciar el tratamiento con *adalimumab* por espondilitis anquilosante.

Otros: Síndrome tipo influenza (7 %). Se ha reportado angioedema.

Durante los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización, se notificaron casos de infecciones severas, tales como sepsis e infecciones oportunistas, incluyendo casos fatales. Las infecciones severas ocurrieron en personas que recibieron tratamiento inmunosupresor concomitante.

La FDA recibió reporte de 26 casos de infecciones por *Listeria monocytogenes* de los cuales 7 resultaron fatales, las infecciones incluyeron: meningitis, bacteriemia, endoftalmitis y sepsis.

Embarazo

Se desconoce si atraviesa la placenta.

La **FDA** clasifica al *adalimumab* como **categoría B** en el embarazo para todos los trimestres (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, no existe información en la mujer embarazada).

Debido a la falta de estudios bien controlados y adecuados con *adalimumab*, en mujeres embarazadas, se recomienda que se use durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia

Las evidencias disponibles son insuficientes y/o los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo en el hijo cuando la madre utiliza *adalimumab* durante la lactancia. Antes de prescribir el medicamento durante la lactancia, se recomienda sopesar los beneficios potenciales del tratamiento contra los posibles riesgos. Hay insuficiente experiencia clínica con el uso del fármaco durante la lactancia, para confirmar su seguridad.

Hasta que existan más datos, se debe considerar interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, según la importancia del uso del fármaco para la madre.

Debido a que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche materna y al potencial de reacciones adversas serias de Humira® (*adalimumab*) en los lactantes, la lactancia no se recomienda hasta que hayan pasado por lo menos 5 meses desde la última inyección del producto. (Humira®. Prospecto)

Precauciones

- Se han reportado:

-- casos de linfomas y otras malignidades, algunas fatales en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

-- casos de linfoma hepatoesplénico de células T, usualmente fatales, principalmente en adolescentes y en hombres adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; la mayoría de estos casos ocurrieron con el uso concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina.

-- infecciones severas por ej.: bacterianas (*Legionella* y *Listeria*), tuberculosis (TBC), infecciones fúngicas invasivas, virales, parasitarias y otras infecciones oportunistas, incluyendo casos fatales, especialmente con el uso concomitante de inmunosupresores. Se recomienda el monitoreo y discontinuar el tratamiento si se desarrollan infecciones severas o sepsis.

- Si el paciente presenta:
 - infección activa, aunque sea localizada, no se debe iniciar tratamiento con *adalimumab*.
 - infecciones crónicas u oportunista y antecedentes de infecciones oportunistas, se recomienda monitorear al paciente. Se debe discontinuar el tratamiento, si desarrolla infecciones severas.
 - En pacientes que residen o viajan a zonas endémicas de TBC o micosis; se recomienda el monitoreo y discontinuar el tratamiento, si se desarrollan infecciones severas.
 - En paciente que presentan condiciones que predisponen a desarrollar infecciones; se recomienda el monitoreo y discontinuar el tratamiento, si se desarrollan infecciones severas.
 - Puede ocurrir la reactivación de TBC latente o nueva aparición. Evaluar si es necesario el tratamiento antes de la iniciación de la terapia y el seguimiento periódico recomendado.
 - En caso de anafilaxia y edema angioneurótico se requiere discontinuar el tratamiento.
 - Se ha reportado la formación de autoanticuerpos y el desarrollo de síndrome tipo lupus; discontinuar el tratamiento, si ocurren síntomas.
 - No está recomendado el uso concomitante de abatacept, anakinra ni vacunas con agentes vivos atenuados.
 - Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva, de nueva aparición o empeoramiento, se recomienda el monitoreo.
 - Pueden ocurrir enfermedades desmielinizantes (por ej.: del SNC, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y del SN periférico, incluyendo síndrome de Guillain-Barré) de nueva aparición o empeoramiento de condiciones preexistentes.
 - Pacientes mayores de 65 años de edad, con condiciones co-mórbidas y/o pacientes en tratamiento concomitante con inmunosupresores, tienen mayor riesgo de infecciones severas.
 - Puede ocurrir anomalías hematológicas (por ej.: pancitopenia, anemia aplásica) y requerir discontinuación del tratamiento.
 - Los portadores crónicos de Hepatitis B tienen riesgo aumentado de reactivación. Se han notificado algunos casos fatales, incluso varios meses después de terminado el tratamiento; se recomienda el monitoreo del paciente. Puede ser necesario la discontinuación del *adalimumab* y llevar a cabo un tratamiento de soporte.
 - Los pacientes con artritis reumatoidea juvenil deberían tener aplicadas todas las vacunas necesarias, previo al inicio del tratamiento con *adalimumab*.
 - Los pacientes con sensibilidad al látex deben tener en cuenta que la cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene este componente.
 - Se han reportado casos de tumores malignos en adultos (linfoma, leucemia, mama, colon, próstata, pulmón, piel). Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente aquellos con enfermedad muy activa y la exposición crónica a las terapias inmunosupresoras, tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas respecto de la población en general.
 - Se han reportado casos de cáncer de piel del tipo melanoma y no melanoma, se recomienda el monitoreo.
 - Riesgo de carcinoma de células de Merckel y pirexia en sujetos tratados con *adalimumab* (Humira®). El laboratorio productor informó que incluirá esta nueva información de seguridad en el prospecto del producto, con la recomendación de que todos los pacientes, en particular aquellos tratados con inmunosupresores por períodos prolongados o pacientes con psoriasis tratados con psoralenos y radiación ultravioleta A (PUVA), deberían ser examinados en busca de la presencia de este tipo de tumor.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al *adalimumab* o a alguno de los componentes del producto.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis e infecciones oportunistas. (Humira®. Ficha técnica)
- Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). (Humira®. Ficha técnica)

Indicaciones Terapéuticas

El fundamento para el uso de adalimumab se basa en las evidencias de que la citoquina pleiotrópica FNT- α , desempeña un papel importante en numerosos eventos en la sinovitis inflamatoria y en la degradación de la matriz articular. El FNT- α está sobreproducido en las articulaciones reumatoideas, principalmente por los macrófagos.

En estudios de pacientes con artritis reumatoidea, adalimumab demostró reducir la inflamación y disminuir la reacción de fase aguda.

Usos aprobados por la **ANMAT**²:

- *Artritis reumatoidea*: 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 activas.
- *Artritis idiopática juvenil*: para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa en niños y adolescentes de entre 4-17 años de edad que hayan presentado una respuesta insuficiente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando no fuera posible continuar el tratamiento con metotrexato.
- *Artritis psoriásica*: para reducir los síntomas y signos de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. 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. Puede administrarse en monoterapia o en combinación con otros agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- *Espndilitis anquilosante*: para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa.
- *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 remisión clínica aún en aquellos pacientes que han perdido la respuesta o son intolerantes al infliximab.
- *Psoriasis en placa*: para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa de moderada a severa intensidad, quienes sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean médicamente menos apropiadas.
- *Colitis ulcerosa*: 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 corticoides, mercaptopurina o azatioprina.

Usos aprobados por la **FDA**

- *Espndilitis anquilosante*: para reducir los signos y síntomas en pacientes adultos.
- *Enfermedad de Crohn, moderada a severa*: en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional.
- *Artritis idiopática juvenil*: para reducir los signos y síntomas de artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severamente activa en pacientes de 4 a 17 años de edad, como monoterapia o asociada a metotrexato.
- *Psoriasis en placa crónica, moderada a severa*: para el tratamiento de pacientes adultos candidatos al tratamiento sistémico o fototerapia y cuando otros tratamientos sistémicos son médicamente menos apropiados.
- *Artritis psoriásica*: para reducir los signos y síntomas de artritis activa, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física, en adultos.
- *Artritis reumatoidea*: para reducir signos y síntomas, inducir una mejor respuesta clínica, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con moderada a

² Disposición N° 4050/12

severa artritis reumatoidea activa. Puede ser usado solo o en combinación con metotrexato u agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad No biológicos.

- *Colitis ulcerosa (moderada a severa), activa, refractaria*: para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos, que han respondido inadecuadamente a terapia inmunosupresora (por ej.: corticosteroides, azatioprina, mercaptopurina). La eficacia no se ha demostrado en pacientes que presentaron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los bloqueadores del FNT.

Nombre comercial: Humira®

Laboratorio: Abbott Laboratories Argentina S.A.

Bibliografía

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla en inglés). Humira®. Ficha Técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Humira®. Prospecto. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ABOTT/DISPO_4050-12_C50824.PDF. Fecha última consulta: 03/06/2013.
- Anticuerpos monoclonales. Sendagaiak. Boletín Terapéutico del Consejo de Farmacéuticos del País Vasco. Vol. 22. N° 3. Mayo-Junio 2009. Disponible en: [http://www2.cofbizkaia.net/COFBI/publicaciones.nsf/vwVigentesArea/65F917B1ED3602B4C12575EB0031F1E4/\\$File/SendagaiakV22N3.pdf?OpenElement](http://www2.cofbizkaia.net/COFBI/publicaciones.nsf/vwVigentesArea/65F917B1ED3602B4C12575EB0031F1E4/$File/SendagaiakV22N3.pdf?OpenElement)
- Micromedex Inc-2013