

abbvie

**HUMIRA<sup>®</sup>**  
**(adalimumabe)**

**ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA**  
**SOLUÇÃO INJETÁVEL**  
**40 MG/ 0,8 ML**

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C  
Santo Amaro  
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651  
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar  
Brooklin  
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600  
abbvie.com

LO

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE  
(VENDA AO COMÉRCIO)**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**HUMIRA<sup>®</sup>**  
**adalimumabe**

**APRESENTAÇÕES:**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) solução injetável de:

- 40 mg em seringa com 0,8 mL de dose única pronta para uso: embalagem com 2 blisters contendo, cada um, 1 seringa pronta para uso e 1 envelope com lenço umedecido em álcool.

- 40 mg em caneta com 0,8 mL\*: embalagens com 2 envelopes (cada envelope consiste em 1 caneta) e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool.

\* Caneta – consiste em uma seringa preenchida de dose única descartável (sistema auto-injetor).

**VIA SUBCUTÂNEA**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 13 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa/caneta contém:

adalimumabe..... 40 mg

Excipientes\* qsp .....0,8 mL

\* cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico diidratado, fosfato de sódio dibásico dihidratado, citrato de sódio, ácido cítrico monoidratado, manitol, polissorbato, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

**Artrite Reumatoide**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado para reduzir os sinais e sintomas, induzir uma resposta clínica e remissão clínica maior, inibir a progressão dos danos estruturais e melhorar a capacidade física em pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs).

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado ao tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra DMARDs.

#### **Artrite Psoriásica**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado para reduzir os sinais e sintomas da artrite psoriásica (APs). O medicamento demonstrou reduzir a taxa de progressão das lesões articulares periféricas, conforme medido por raio-X em pacientes com subtipos poliarticular simétrico da doença, e melhora da função física.

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação a fármacos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs).

#### **Espondilite Anquilosante**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado ao tratamento da espondilite anquilosante (EA) ativa em pacientes que responderam inadequadamente à terapia convencional.

#### **Doença de Crohn**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado para reduzir sinais e sintomas, induzir e manter a remissão clínica em pacientes adultos com doença de Crohn (DC) ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) também é destinado para reduzir sinais e sintomas e induzir remissão clínica em pacientes que perderam resposta ou são intolerantes ao infliximabe.

#### **Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado ao tratamento da colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapia convencional incluindo corticosteroides e/ou 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou em pacientes que são intolerantes ou contraindicados para estas terapias. HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) induz e mantém a cicatrização da mucosa nestes pacientes, reduz a hospitalização relacionada com a doença e suas causas e, melhora a qualidade de vida. O uso de corticosteróide pode ser reduzido ou descontinuado.

#### **Psoríase em placas**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado ao tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica ou fototerapia e quando outras terapias sistêmicas forem menos apropriadas.

#### **Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é destinado para reduzir sinais e sintomas de moderados a graves da artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) ativa em pacientes acima de 13 anos de idade.

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato.

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é uma das opções terapêuticas para o tratamento da AIJ após a utilização de pelo menos um DMARD.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

## - Artrite reumatoide

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foi avaliado em mais de 3000 pacientes com artrite reumatoide (AR) em estudos clínicos. Alguns pacientes foram tratados por até 120 meses. A eficácia e a segurança de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados.<sup>1-5</sup>

O estudo I (ARMADA)<sup>1</sup> avaliou 271 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade, que falharam ao tratamento com pelo menos uma droga modificadora da doença (DMARD), com resposta insuficiente ao metotrexato em doses constantes de 12,5 a 25 mg/semana (ou 10 mg caso o paciente fosse intolerante ao metotrexato). Os pacientes apresentavam articulações edemaciadas  $\geq 6$  e articulações doloridas  $\geq 9$  e com AR diagnosticada de acordo com o critério ACR. Os pacientes receberam placebo ou 20, 40 ou 80 mg de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) a cada 2 semanas, por 24 semanas, por via subcutânea (SC).

O estudo II (DE011)<sup>2</sup> avaliou 544 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade, que falharam ao tratamento com pelo menos um DMARD (metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina, ouro oral ou injetável, d-penicilamina, azatioprina). Os pacientes apresentaram articulações edemaciadas  $\geq 10$  e articulações doloridas  $\geq 12$  e também diagnosticados de acordo com o critério ACR. Os pacientes foram divididos em 5 grupos: placebo semanal, HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 20 mg + placebo semanal, HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg + placebo semanal, HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 20 mg + placebo a cada 2 semanas, HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg + placebo a cada 2 semanas. Todos os pacientes receberam os tratamentos por via subcutânea (SC). A duração do estudo foi de 26 semanas.

O estudo III (DE019)<sup>3</sup> avaliou 619 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade, com resposta insuficiente ao metotrexato em doses constantes semanais de 12,5 a 25 mg/semana (ou 10 mg caso o paciente fosse intolerante ao metotrexato). Diferente do estudo I, os pacientes com AR do estudo III não apresentavam falhas ao tratamento com pelo menos um DMARD. Os pacientes foram divididos em grupos: placebo a cada 2 semanas, HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 20 mg + placebo a cada 2 semanas e HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg + placebo a cada 2 semanas. Todos os pacientes receberam os tratamentos por via SC. A duração do estudo foi de 52 semanas. Após este período, os pacientes puderam entrar em um período de extensão aberto no qual avaliou-se o uso de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg a cada 2 semanas, por via SC, por até 10 anos.<sup>6</sup>

O estudo IV (STAR)<sup>4</sup> avaliou 636 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade. A população do estudo incluiu pacientes que nunca haviam usado DMARDs ou que estavam em tratamento com DMARDs estável por no mínimo 28 dias. Estes tratamentos incluíram leflunomida, hidroxicloroquina, sulfassalazina e/ou sais de ouro. Os pacientes foram randomizados para receberem HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg ou placebo, por via SC, a cada 2 semanas, por 24 semanas.

O estudo V (PREMIER)<sup>5</sup> avaliou 799 pacientes com artrite reumatoide de início recente (duração média dos sintomas de menos de 9 meses), moderada a grave, que nunca haviam usado metotrexato. O estudo avaliou a eficácia, a segurança e a progressão radiológica da destruição articular de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg + metotrexato a cada 2 semanas, HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg + placebo a cada 2 semanas e monoterapia com metotrexato, por 104 semanas. Todos os tratamentos foram por via SC.

As medidas de desfechos primárias dos estudos I, II e III e a medida de desfecho secundária do estudo IV foram a porcentagem de pacientes que atingiu respostas ACR20 nas semanas 24 ou 26 (diminuição de 20% dos critérios do *American College of Rheumatology*). A medida de desfecho primária do estudo V foi a porcentagem de pacientes que atingiu respostas ACR50 (diminuição de 50% nos critérios do *American College of Rheumatology*) na semana 52. Os estudos III e V também tiveram a inibição da progressão da doença (medida por exames de raios-X) como medida de desfecho co-primária na semana 52. O estudo III também avaliou mudanças em escores de qualidade de vida como medida de desfecho co-primária.

Os principais resultados de eficácia destes estudos são apresentados a seguir.

### Respostas ACR

**Tabela A. Respostas ACR nos estudos clínicos controlados por placebo (porcentagem de pacientes)<sup>1-3</sup>**

Respostas	Estudo I <sup>a*1</sup>		Estudo II <sup>a*2</sup>		Estudo III <sup>a*3</sup>	
	Placebo + MTX <sup>c</sup> N=60	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) <sup>b</sup> + MTX <sup>c</sup> N=63	Placebo N=110	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) <sup>b</sup> N=113	Placebo + MTX <sup>c</sup> N=200	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) <sup>b</sup> + MTX <sup>c</sup> N=207
<b>ACR 20</b>						
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46%	29,5%	63,3%
12 meses	ND	ND	ND	ND	24%	58,9%
<b>ACR 50</b>						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
<b>ACR 70</b>						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

<sup>a</sup>Estudo I = 24 semanas, Estudo II = 26 semanas, Estudo III = 24 e 52 semanas

<sup>b</sup>40mg de Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) a cada 2 semanas

<sup>c</sup>MTX=metotrexato

\*p<0,01, Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) versus placebo

ND = Não disponível

No estudo IV, a resposta ACR 20 dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foi significativamente melhor do que os pacientes tratados com placebo (p<0,001).<sup>4</sup> Nos estudos I-IV, todos os componentes individuais dos critérios de resposta ACR [número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, avaliações da atividade da doença e da dor pelo médico, avaliações da atividade da doença e da dor pelo paciente, escores do índice de incapacidade (HAQ – Health Assessment Questionnaire) e valores de PCR (proteína C reativa) em mg/dl] melhoraram em 24<sup>1,3,4</sup> ou 26 semanas<sup>2</sup>,

quando comparados ao placebo. No estudo III, estas melhoras foram mantidas ao longo de 52 semanas.<sup>3</sup>

Além disto, as taxas de respostas ACR foram mantidas na maioria dos pacientes seguidos na fase de extensão aberta do estudo III. 114/207 pacientes continuaram com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas por 60 meses. Destes, 65%, 58% e 35% apresentaram respostas ACR 20/50/70, respectivamente, no mês 60.<sup>6</sup>

Nos estudos I-V, os pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) atingiram melhores respostas ACR 20 e 50, quando comparados ao placebo, de forma estatisticamente significante, após 1 ou 2 semanas após o início do tratamento.<sup>1-5</sup>

No estudo V, o tratamento combinado de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) com metotrexato, em pacientes com artrite reumatoide inicial, levou a respostas ACR maiores e mais rápidas do que as monoterapias com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) ou metotrexato, na semana 52, mantidas na semana 104 (Tabela B).

**Tabela B. Respostas ACR no estudo V.<sup>5</sup>**

Respostas	MTX N=257	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) N=274	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) + MTX N=268	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>ACR 20</b>						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Semana 104	56%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
<b>ACR 50</b>						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59%	<0,001	<0,001	0,162
<b>ACR 70</b>						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

<sup>a</sup> valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

<sup>b</sup> valor de p da comparação entre monoterapia com Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) e tratamento combinado de Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

<sup>c</sup> valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) (teste U de Mann-Whitney).

Na semana 52, 42,9% dos pacientes que receberam o tratamento combinado de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) com metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 <2,6), comparados a 20,6% dos pacientes que receberam monoterapia com metotrexato e 23,4%

dos que receberam monoterapia com HUMIRA® (adalimumabe). O tratamento combinado de HUMIRA® (adalimumabe) com metotrexato foi superior às monoterapias com metotrexato e HUMIRA® (adalimumabe) (ambos  $p < 0,001$ ) em atingir baixa atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide recentemente diagnosticada de moderada a grave intensidade. A resposta entre ambas monoterapias foi semelhante ( $p = 0,447$ ).<sup>5</sup>

### Progressão radiográfica

No estudo III, no qual os pacientes tratados com HUMIRA® (adalimumabe) apresentaram uma duração média da artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, o dano articular estrutural foi avaliado radiograficamente e expresso por meio da mudança no escore total de Sharp modificado e seus componentes (escores de erosão e de alargamento dos espaços articulares). Os pacientes tratados com HUMIRA® (adalimumabe) e metotrexato apresentaram significativamente menos progressão radiográfica do que os pacientes tratados apenas com metotrexato, após 6 e 12 meses (Tabela C).<sup>3</sup>

**Tabela C. Mudanças médias nos escores de Sharp em 12 meses (estudo III).<sup>3</sup>**

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Humira® (adalimumabe) + MTX 40 mg SC a cada 2 semanas</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Escore de Sharp total</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4-3,8)	<0,001
<b>Escore de erosão</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	<0,001
<b>Escore de alargamento dos espaços articulares</b>	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

MTX = metotrexato

IC = Intervalo de confiança

Dados da fase de extensão indicaram que a redução na taxa de progressão do dano estrutural é mantido por 60 meses em um subgrupo de pacientes. 113/207 pacientes originalmente tratados com HUMIRA® (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas foram avaliados após 5 anos. Destes, 66 pacientes não mostraram nenhuma progressão do dano estrutural, definida por mudança no escore total de Sharp de zero ou menos.<sup>6</sup>

No estudo V, o dano estrutural foi avaliado radiograficamente e também expresso por meio das mudanças no escore total de Sharp modificado e seus componentes, de acordo com a Tabela D.

**Tabela D. Mudanças médias nos escores de Sharp na semana 52 (estudo V)<sup>5</sup>**

Respostas	MTX N=257 (IC 95)	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) N=274 (IC 95)	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) + MTX N=268 (IC 95)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Escore total de Sharp</b>	5,7 (4,2-7,3)	3,0(1,7-4,3)	1,3(0,5-2,1)	<0,001	0,002	<0,001
<b>Escore de erosão</b>	3,7(2,7-4,7)	1,7(1,0-2,4)	0,8(0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
<b>Escore de alargamento dos espaços articulares</b>	2,0(1,2-2,8)	1,3(0,5-2,1)	0,5(0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

<sup>b</sup> valor de p da comparação entre monoterapia com Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) e tratamento combinado de Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

<sup>c</sup> valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) (teste U de Mann-Whitney).

MTX = metotrexato

IC = Intervalo de confiança

Após 52 e 104 semanas de tratamento, a porcentagem de pacientes sem progressão (mudança no escore total de Sharp modificado < 0,5) foi significativamente maior no grupo de tratamento combinado de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) mais metotrexato (63,8% e 61,2%, respectivamente), quando comparado ao grupo que recebeu monoterapia com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) (50,7%, p<0,002, e 44,5%, p<0,001, respectivamente) e monoterapia com metotrexato (37,4% e 33,5%), respectivamente, ambos p<0,001).<sup>5</sup>

### Qualidade de vida e função física

Qualidade de vida e função física foram avaliados pelo HAQ (Health Assessment Questionnaire), em todos os estudos de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), com placebo como comparador, sendo uma medida de desfecho co-primária no estudo III. Todos os grupos tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) apresentaram melhora significativamente maior que o placebo no índice de incapacidade do HAQ, após 6 meses, o mesmo acontecendo no estudo III após 52 semanas. Nestes estudos, uma melhora do componente físico do Short Form 36 (SF-36) também suporta estes achados. No estudo V, a melhora do índice de incapacidade do HAQ e do componente físico do SF-36 foi significativamente maior para o grupo tratado com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e metotrexato, quando comparada aos grupos tratados com monoterapia com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e metotrexato (p<0,001).<sup>1-4</sup>



Uma diminuição significativa da fadiga, medida pelo escore FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) foi observada nos estudos I, III e IV, onde tal instrumento foi usado.<sup>1,3,5</sup> No estudo III, a melhora da função física foi mantida por até 60 meses da fase de extensão aberta. A qualidade de vida foi medida até a semana 156 (36 meses) e a melhora foi mantida por este período.<sup>3</sup>

#### - Artrite Psoriásica

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg SC a cada duas semanas, foi avaliado em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave em 2 estudos controlados por placebo. No estudo I, foram observados 313 pacientes adultos com resposta inadequada a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), por 24 semanas.<sup>7</sup> No estudo II, 100 pacientes com resposta inadequada a DMARDs foram observados por 12 semanas.<sup>8</sup> Os pacientes de ambos os estudos puderam entrar em uma fase aberta, onde todos receberam HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas, por até 144 semanas.<sup>9,10</sup> As respostas ACR no estudo I foram semelhantes com e sem tratamento concomitante com metotrexato (aproximadamente 50% dos pacientes foram tratados concomitantemente com metotrexato) (Tabela E).

**Tabela E. Respostas ACR nos estudos controlados por placebo de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) para artrite psoriásica<sup>7</sup>**

Respostas	Estudo I <sup>7</sup>		Estudo II <sup>8</sup>	
	Placebo N=162	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) N=151	Placebo N=49	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) N=51
<b>ACR 20</b>				
Semana 12	14%	58%*	16%	39%**
Semana 24	15%	57%*	ND	ND
<b>ACR 50</b>				
Semana 12	4%	36%*	2%	25%*
Semana 24	6%	39%*	ND	ND
<b>ACR 70</b>				
Semana 12	1%	20%*	0%	14%**
Semana 24	1%	23%*	ND	ND

ND = não disponível

\*p<0,001 para todas as comparações entre Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) e placebo

\*\*p<0,05 para todas as comparações entre Humira<sup>®</sup> (adalimumabe) e placebo

As respostas ACR foram mantidas na fase de extensão aberta por até 104 semanas.<sup>9</sup> As mudanças radiográficas também foram avaliadas nos estudos de artrite psoriásica. Radiografias de mãos, punhos e pés foram obtidas no início do estudo e nas semanas 24 (fase duplo-cega do estudo I)<sup>7</sup> e semana 48 (fase aberta).<sup>10</sup> Um escore de Sharp modificado (mTSS), que incluiu as articulações interfalângicas distais, foi usado para medir a progressão radiográfica. HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) reduziu a taxa de progressão do dano articular periférico, quando comparado com o placebo (mudança média do mTSS = 0,8 ±2,42 no grupo placebo na semana 24 comparado a 0,1±1,95 no grupo tratado com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) na semana 48, p<0,001).<sup>9,10</sup> Nos pacientes tratados com

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) sem progressão radiográfica do início do estudo até a semana 48 (n=102), 84% continuaram a demonstrar ausência de progressão por até 144 semanas de tratamento.<sup>9,10</sup>

Os pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) demonstraram melhora significativa na função física, avaliada pelo HAQ e pelo SF-36 comparados aos pacientes que receberam placebo, na semana 24.<sup>7</sup> A melhora da função física continuou durante a fase de extensão aberta até a semana 136.<sup>9</sup>

#### - Espondilite Anquilosante

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg SC a cada duas semanas foi avaliado em dois estudos duplo-cegos, placebo-controlados, de 24 semanas, em pacientes com espondilite anquilosante ativa, sem resposta adequada ao tratamento convencional.<sup>11-13</sup> O período cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, na qual os pacientes receberam apenas HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas.<sup>14</sup>

No estudo I, com 315 pacientes, os resultados apresentaram melhora significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante nos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), quando comparados aos tratados com placebo. Uma resposta significativa foi observada na semana 2, e mantida ao longo de 24 semanas (Tabela F).<sup>11</sup>

**Tabela F. Respostas de eficácia em estudos controlados por placebo de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) para espondilite anquilosante<sup>11</sup>**

Resposta	Humira <sup>®</sup> (adalimumabe) N=208*	Placebo N=107
<b>ASAS 20<sup>a</sup></b>		
Semana 2	42%	16
Semana 12	58%	21
Semana 24	51%	19
<b>ASAS 50</b>		
Semana 2	16%	3
Semana 12	38%	10
Semana 24	35%	11
<b>ASAS 70</b>		
Semana 2	7%	0
Semana 12	23%	5
Semana 24	24%	8
<b>BASDAI 50<sup>b</sup></b>		
Semana 2	20%	4
Semana 12	45%	16
Semana 24	42%	15

\*Estatisticamente significante, com  $p < 0,001$  para todas as comparações entre Humira (adalimumabe) e placebo, nas semanas 2, 12 e 24.

A melhora nas respostas ASAS e nos escores BASDAI foi mantida por até 2 anos.<sup>14</sup>

Pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) apresentaram melhora significativamente maior nos escores de dor, fadiga e rigidez,<sup>15</sup> e nos escores de qualidade

de vida (SF-36 e ASQoL – Questionário de Qualidade de Vida para Espondilite Anquilosante), quando comparados aos que receberam placebo, na semana 24.<sup>16</sup> Tendências semelhantes (nem todas estatisticamente significantes) foram observadas no estudo II, realizado com 82 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa.<sup>12,13</sup>

#### - Doença de Crohn

A segurança e a eficácia de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foram avaliadas em mais de 1400 pacientes com doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) em estudos duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo. Nestes estudos foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de aminosalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores.

A indução de remissão clínica (definida como CDAI  $< 150$ ) foi avaliada em dois estudos, Estudo I<sup>18</sup> de DC (M02-403) e Estudo II<sup>19</sup> de DC (M04-691). No Estudo I<sup>18</sup> de DC, 299 pacientes virgens de antagonistas de TNF foram randomizados para um de quatro grupos de tratamento: placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) na semana 0 e 80 mg na semana 2, 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, e 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2. No Estudo II<sup>19</sup> de DC, 325 pacientes que tinham perdido resposta ou eram intolerantes ao infliximabe foram randomizados para receber ou 160 mg HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) na semana 0 e 80 mg na semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Em ambos estudos os resultados clínicos foram avaliados na semana 4.

Uma maior porcentagem de pacientes tratados com 160/80 mg de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) alcançou a indução de remissão clínica, em comparação com o placebo na semana 4, independentemente dos pacientes serem virgens de tratamento com bloqueadores de TNF (Estudo I<sup>18</sup> de DC), ou terem perdido resposta ou terem sido intolerantes ao infliximabe (Estudo II<sup>19</sup> de DC) - Tabela G.

**Tabela G: Indução de Remissão e Resposta Clínica nos Estudos I<sup>18</sup> e II<sup>19</sup> de DC (Porcentagem de Pacientes)**

	Estudo I de DC		Estudo II de DC	
	Placebo N=74	Humira <sup>®</sup> 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira <sup>®</sup> 160/80 mg N=159
Semana 4				
Remissão Clínica	12%	36%*	7%	21%*
Resposta Clínica (CDAI $\geq 70$ )	37%	59%**	34%	52%**

Remissão clínica corresponde a CDAI  $< 150$  e resposta clínica a diminuição de pelo menos 70 pontos no CDAI em relação à avaliação inicial

\* p  $< 0.001$

\*\* p  $< 0.01$

A manutenção da remissão clínica foi avaliada no Estudo III<sup>20</sup> de DC (M02-404). No Estudo III<sup>20</sup> de DC, 854 pacientes receberam de forma aberta 80 mg de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) na semana 0 e 40 mg na semana 2. Na semana 4 os pacientes foram randomizados para receber 40 mg em semanas alternadas, 40 mg todas as semanas, ou placebo com uma duração total do estudo de 56 semanas. Pacientes com resposta clínica

(CR-70 = diminuição do CDAI  $\geq 70$ ) na semana 4 foram estratificados e analisados separadamente daqueles sem resposta clínica na semana 4.

No Estudo III<sup>20</sup> de DC (CHARM), na semana 4, 58% (499/854) dos pacientes apresentavam resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Os índices de manutenção da remissão e de resposta clínica estão representados na Tabela H. Os índices de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a um antagonista de TNF.

**Tabela H: Manutenção de Remissão e Resposta Clínica no Estudo III<sup>20</sup> de DC (Porcentagem de Pacientes)**

	Placebo	40 mg Humira <sup>®</sup> em semanas alternadas	40 mg Humira <sup>®</sup> semanal
<b>Semana 26</b>	<b>N=170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Remissão Clínica	17%	40%*	47%*
Resposta Clínica (CDAI $\geq 70$ )	28%	54%*	56%*
<b>Semana 56</b>	<b>N=170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Remissão Clínica	12%	36%*	41%*
Resposta Clínica (CDAI $\geq 70$ )	18%	43%*	49%*

Remissão clínica corresponde a CDAI  $< 150$  e resposta clínica a diminuição de pelo menos 70 pontos no CDAI em relação à avaliação inicial

\*  $p < 0.001$  para Humira vs placebo

Nos Estudos I<sup>18</sup> e II<sup>19</sup> de DC, foi observada melhora estatisticamente significativa na pontuação total do questionário específico para a doença inflamatória intestinal (IBDQ) alcançada na semana 4 nos pacientes randomizados para HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 80/40 mg e 160/80 mg comparada a placebo. A melhora também foi vista nas semanas 26 e 56 no Estudo III de DC entre os grupos de tratamento adalimumabe comparados com o grupo placebo. No Estudo III, houve também uma diminuição estatisticamente significativa de hospitalização e cirurgias relacionadas à doença quando comparada com o placebo na Semana 56<sup>21</sup>.

No Estudo I<sup>18</sup>, 117/276 pacientes com DC e 272/777 pacientes do Estudo II<sup>19</sup> e III<sup>20</sup> foram acompanhados por pelo menos 3 anos em terapia aberta com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Respectivamente 88 (75,2%) e 189 (69,5%) pacientes, continuaram com remissão clínica. A resposta clínica foi mantida em 107 (91,5%) e 248 (91,2%) pacientes, respectivamente. Os 117/854 pacientes (a partir de estudo DC III) apresentaram fístulas drenadas tanto na seleção como no baseline. Para a avaliação da cicatrização das fístulas, os dados de ambas as doses de adalimumabe utilizados no estudo foram agrupados. A proporção de pacientes com cicatrização das fístulas na semana 26 foi estatística e significativamente maior em pacientes tratados com adalimumabe [21/70 (30,0%)] em comparação com placebo [6/47 (12,8%)]. A cicatrização completa das fístulas foi mantida até a Semana 56 em 23/70 (32,9%) pacientes no grupo com adalimumabe e 6/47 (12,8%) no grupo placebo.

Um estudo endoscópico (M05-769) que envolveu 135 pacientes, indicou um efeito de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) na cicatrização da mucosa. 27,4% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) tinham cicatrização da mucosa na semana 12 comparados com 13,1% dos pacientes-placebo ( $p=0,056$ ), e 24,2% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) na semana 52 contra 0% dos pacientes-placebo ( $p<0,001$ )<sup>22</sup>.

**- Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa**

A segurança e eficácia de múltiplas doses de HUMIRA® (adalimumabe) foi testada em pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave (escore Mayo de 6 a 12 e com subtotal de endoscopia de 2 a 3 pontos) em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo controlados. Os pacientes tinham de ter um diagnóstico de colite ulcerativa por mais de 90 dias, confirmado por endoscopia. Eles tinham de ter a doença ativa apesar do tratamento com pelo menos um dos seguintes corticosteroides orais ou imunossuppressores: prednisona, azatioprina ou 6-mercaptopurina. Os pacientes foram excluídos da participação nos estudos se eles tinham uma história de colectomia subtotal com ileostomia ou proctocolectomia com reservatório ileal e anastomose ileoanal, bolsa de Koch ou ileostomia para retocolite ulcerativa ou se estava planejando uma cirurgia intestinal, ou se eles tinham um diagnóstico vigente de colite fulminante e / ou megacólon tóxico, colite indeterminada, ou doença de Crohn, se sua doença estava limitada ao reto (proctite ulcerativa), ou se eles estavam recebendo nutrição parenteral. Pacientes com *Clostridium difficile* positivo no exame de fezes, infecções que requerem tratamento intravenoso, que tinha um histórico de malignidade tratada com sucesso diferente de carcinoma cutâneo de células escamosas não-metastáticas ou basocelular e/ou carcinoma localizado no colo do útero, ou uma história de listeria, histoplasmose, infecção crônica ou ativa da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana, síndrome da imunodeficiência, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, ou tuberculose não tratada (TB) também foram excluídos, bem como os pacientes cuja endoscopia mostrou evidências de displasia ou malignidade. No estudo UC-I, 390 pacientes que nunca foram tratados com antagonistas de TNF foram randomizados para receber: placebo nas semanas 0 e 2 ou 160 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana 0 seguido por 80 mg na semana 2, ou 80 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana 0 seguindo por 40 mg na semana 2. Depois da semana 2, pacientes que receberam HUMIRA® (adalimumabe) nas semanas anteriores, receberam 40 mg de HUMIRA® (adalimumabe) a cada 14 dias. A remissão clínica (definida como escore Mayo ≤ 2 sem subtotal > 1) foi avaliada na semana 8.

No estudo UC-II<sup>24</sup>, 248 pacientes receberam 160 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana 0, 80 mg na semana 2 e 40 mg a cada 14 dias nas semanas seguintes, e, 246 pacientes receberam placebo. Os resultados clínicos foram avaliados para indução de remissão na semana 8 e para manutenção da remissão na semana 52.

Indivíduos induzidos com 160/80 mg de HUMIRA® (adalimumabe) atingiram a remissão clínica versus o placebo na semana 8 em porcentagens estatística e significativamente maiores no estudo UC-I (18% vs 9%, respectivamente, p=0.031) e no estudo UC-II (17% vs 9%, respectivamente, p=0,019). No estudo UC-II, entre os tratados com HUMIRA® (adalimumabe) que estavam em remissão na semana 8, 21/41 (51%) estavam em remissão na semana 52. Os resultados do estudo UC-II são apresentados na Tabela I tanto para população total quanto para pacientes que tinham respondido na semana 8 de tratamento por escore total Mayo.

**Tabela I: Resposta, Remissão e Cicatrização de mucosa no estudo UC-II (Percentual de pacientes)**

	Placebo	40 mg de HUMIRA® (adalimumabe) em semanas alternadas, no	40 mg de HUMIRA® (adalimumabe) em semanas alternadas,

		geral	Responsivos na Semana 8
Semana 52	N=246	N=248	N=125
Resposta Clínica	18,3%	30,2%*	47,2
Remissão Clínica	8,5%	17,3%*	28,8
Cicatrização de Mucosa	15,4%	25,0%*	40,8
Remissão sem esteroides para $\geq$ 90 dias <sup>a</sup>	5,7% (N=140)	13,3%* (N=150)	20,0
Semana 8 e 52			
Resposta sustentada	12,2%	23,8%*	-
Remissão sustentada	4,1%	8,5%*	-
Cicatrização da mucosa sustentada	10,6%	18,5%*	=

Remissão Clínica definida como escore Mayo  $\leq$  2 na ausência de subescore  $>$  1;

Resposta clínica definida como diminuição do valor basal no escore Mayo  $\geq$  3 pontos e  $\geq$  30% além de um decréscimo no subescore de sangramento retal [SSR]  $\geq$  1 ou um SSR absoluto de 0 ou 1;

\*p < 0,05 para HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

\*\*p < 0,001 para HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

<sup>a</sup> Daqueles que recebiam corticosteroides no início do tratamento.

Aproximadamente 40% dos pacientes do estudo UC-II apresentaram falha da terapia primeiro com o tratamento com anti-TNF infliximabe. A eficácia de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) nestes pacientes foi reduzida, quando comparada com os pacientes que não tiveram um tratamento prévio com anti-TNF. Entre estes pacientes que haviam falhado no tratamento prévio com anti-TNF, a remissão foi alcançada na semana 52 por 3% no grupo placebo e 10% no grupo com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe).

Os pacientes dos estudos UC-I e UC-II tiveram a opção de continuar um estudo aberto de extensão de longo prazo (UC-III). Após três anos de tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), 75% (301/402) continuaram em remissão clínica por escore parcial Mayo.

### Qualidade de Vida

No estudo UC-II, uma melhora maior na nota total do questionário de doença específica para doença inflamatória intestinal (IBDQ) foi alcançada na semana 52 em pacientes randomizados para 160/80 mg de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) comparado com placebo (p=0,007).

#### - Psoríase

A segurança e eficácia de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foram avaliadas em estudos duplo-cegos, randomizados, realizados em pacientes adultos com psoríase crônica em placas (envolvimento  $\geq$  10% BSA e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)  $\geq$  12 ou  $\geq$  10) que eram candidatas a terapia sistêmica ou fototerapia. 73% dos pacientes envolvidos nos

estudos de psoríase fase I e II receberam terapia sistêmica prévia ou fototerapia. A segurança e eficácia de HUMIRA® (adalimumabe) também foram avaliadas em estudos duplo-cegos, randomizados, realizado em pacientes adultos com psoríase crônica em placas moderada a grave com acometimento das mãos e/ou pés que eram candidatos a terapia sistêmica<sup>25</sup>.

O Estudo I<sup>26</sup> de Psoríase (M03-656) avaliou 1212 pacientes durante três períodos de tratamento. No período A, os pacientes receberam placebo ou HUMIRA® (adalimumabe) na dose inicial de 80 mg seguida por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 1, após a dose inicial. Após 16 semanas de terapia, os pacientes que alcançaram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhora da pontuação PASI de pelo menos 75% em relação à avaliação inicial), entraram no período B e receberam de forma aberta 40 mg de HUMIRA® (adalimumabe) em semanas alternadas. Os pacientes que mantiveram resposta PASI ≥75 na semana 33 e que haviam sido originariamente randomizados para terapia ativa no Período A, foram novamente randomizados no Período C para receber 40 mg HUMIRA® (adalimumabe) em semanas alternadas ou placebo por mais 19 semanas. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 18.9 e a Avaliação Médica Global (*Physician's Global Assessment - PGA*) inicial variou de “moderada” (53% dos indivíduos incluídos), a “grave” (41%) e a “muito grave” (6%).

O Estudo II<sup>27</sup> de Psoríase (M04-716) comparou a eficácia e segurança de HUMIRA® (adalimumabe) com metotrexato (MTX) e placebo em 271 pacientes. Os pacientes receberam placebo, uma dose inicial de MTX de 7.5 mg e, posteriormente, a dose era aumentada até a semana 12, com a dose máxima de 25 mg ou uma dose inicial de 80 mg de HUMIRA® (adalimumabe) seguida por 40 mg em semanas alternadas (iniciando uma semana após a dose inicial) durante 16 semanas. Não havia dados disponíveis comparando HUMIRA® (adalimumabe) e MTX durante 16 semanas de terapia. Os pacientes recebendo MTX que atingissem uma resposta PASI ≥ 50 na semana 8 e/ou 12 não recebiam futuros aumentos de dose. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 19.7 e a Avaliação Médica Global (*Physician's Global Assessment - PGA*) inicial variou de “moderada” (48% dos indivíduos incluídos), a “grave” (46%) e a “muito grave” (6%).

Pacientes dos Estudos de Psoríase de Fase II e III foram eleitos a participar de um estudo clínico de extensão aberto (M03-658), onde HUMIRA® (adalimumabe) foi administrado por pelo menos mais 108 semanas.

Nos Estudo I<sup>26</sup> e II<sup>27</sup> de Psoríase, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI 75 na semana 16, em relação à avaliação inicial (ver Tabelas I e J).

**Tabela I: Estudo I<sup>26</sup> de Psoríase (REVEAL)  
Resultados de Eficácia na Semana 16**

	<b>Placebo N=398 %</b>	<b>Humira 40 mg esa N=814 %</b>
<b>PASI ≥ 75</b>	7	71*
<b>PASI 100</b>	1	20*

\* p<0.001 Humira vs. Placebo

**Tabela J: Estudo II<sup>27</sup> de Psoríase (CHAMPION)  
Resultados de Eficácia na Semana 16**

	<b>Placebo N=53 %</b>	<b>MTX N=110 %</b>	<b>Humira 40 mg esa N=108 %</b>
<b>PASI ≥ 75</b>	18.9	35.5	79.6 <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1.9	7.3	16.7 <sup>c, d</sup>

<sup>a</sup> p<0.001 Humira vs. placebo

<sup>b</sup> p<0.001 Humira vs. MTX

<sup>c</sup> p<0.01 Humira vs. placebo

<sup>d</sup> p<0.05 Humira vs. MTX

Um total de 233 de pacientes que atingiram a resposta PASI 75 na semana 16 e na semana 33 receberam continuamente HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) por 52 semanas no Estudo I de Psoríase e continuaram com a terapia em um estudo de extensão aberto. Após administração adicional por mais 108 semanas (no total de 160 semanas), 74,7% dos pacientes atingiram a resposta PASI 75 e 59,0% dos pacientes atingiram a Avaliação Médica Global (*Physician's Global Assessment - PGA*) com resposta mínima ou nenhuma. Já no Estudo II de Psoríase, dos 94 pacientes, 58,1% atingiram a resposta PASI 75 e 46,2% atingiram a Avaliação Médica Global (*Physician's Global Assessment - PGA*) com resposta mínima ou sem psoríase.

Um total de 347 pacientes estáveis e que responderam ao tratamento participaram de uma avaliação de retirada e retratamento em um estudo de extensão aberto. O tempo médio de recidiva (para PGA "moderado" ou pior) foi de aproximadamente 5 meses. Nenhum destes pacientes relatou efeito rebote durante o período de retirada. Um total de 76,5% (218/285) dos pacientes que iniciaram o período de retratamento obtiveram uma resposta da PGA "sem psoríase" ou "mínima", após 16 semanas de retratamento, independentemente de recaída durante a retirada [69,1% (123/178) e 88,8% (95/107) para pacientes que recaíram e que não recaíram durante o período de suspensão, respectivamente].

Na semana 16 foram observadas melhoras estatisticamente significantes no *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, em relação aos valores basais quando comparadas com placebo (Estudos I<sup>28</sup> e II<sup>29</sup>) e MTX (Estudo II<sup>29</sup>). No Estudo I<sup>26</sup> também foram evidenciadas melhoras no componente físico e mental da pontuação do SF-36 de forma estatisticamente significante, quando comparado ao placebo.

Em pacientes com psoríase em placas em monoterapia com adalimumabe a longo prazo que participaram de um estudo de retirada e de retratamento, a taxa de anticorpos de adalimumabe após o retratamento (2,3%) foi semelhante à taxa observada antes da retirada (1,9%).

O Estudo III<sup>25</sup> de psoríase (REACH) comparou a eficácia e segurança de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) versus placebo em 71 pacientes com psoríase em placas crônica moderada



a grave e com psoríase nas mãos e/ou pés. Os pacientes receberam uma dose inicial de 80 mg de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) seguido de 40 mg a cada duas semanas (começando uma semana após a dose inicial) ou placebo durante 16 semanas. Na semana 16, uma proporção estatisticamente significativa de pacientes que receberam HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) atingiram PGA de "claro" ou "quase claro" para as mãos e/ou pés em comparação com pacientes que receberam placebo (30,6% versus 4,3%, respectivamente [P = 0,014 ]).

**- Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular**

A segurança e eficácia de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foram avaliados em um estudo<sup>17</sup> multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, em 171 crianças (de 4 a 17 anos de idade) com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ). Na fase aberta introdutória (OL LI), os pacientes foram divididos em 2 grupos, os tratados com MTX (metotrexato) e os não tratados com MTX. Os pacientes que estavam no grupo dos não tratados com MTX, eram pacientes que nunca tinham recebido MTX ou que haviam suspenso o seu uso por pelo menos 2 semanas antes da administração da droga do estudo. Os pacientes mantiveram as doses regulares de AINEs e/ou prednisona (< 0,2 mg/Kg/ dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI, todos os pacientes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> até no máximo 40 mg de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), a cada 14 dias por 16 semanas. A distribuição dos pacientes por idade e dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI está descrita na tabela K.

**Tabela K Distribuição de pacientes por idade e dose recebida de adalimumabe durante a fase OL LI**

Idade do grupo	Número de pacientes no início (%)	Dose mínima, média e máxima
4 a 7 anos	31 (18,1)	10, 20 e 25 mg
8 a 12 anos	71 (41,5)	20, 25 e 40 mg
13 a 17 anos	69 (40,4)	25, 40 e 40 mg

Pacientes que demonstraram uma resposta pediátrica ACR 30 na 16<sup>o</sup> semana foram elegíveis para serem randomizados para a fase duplo-cego e receberam HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 24 mg/ m<sup>2</sup> até o máximo de 40 mg ou placebo, a cada 14 dias por um período adicional de 32 semanas ou até o agravamento da doença. O critério para o agravamento da doença foi definido como uma piora > 30% em relação à avaliação inicial em > 3 de 6 critérios principais do ACR pediátrico, > 2 articulações ativas, e melhora > 30% em não mais que 1 dos 6 critérios. Após 32 semanas ou até o agravamento da doença, os pacientes foram eleitos para se inscreverem na fase de extensão aberta.

**Tabela L Resposta Ped ACR 30 nos estudo AIJ**

Grupo	MTX		Sem MTX	
Fase				
OL-LI 16 semanas				
Resposta Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4 % (64/86)	
Duplo-cego	Humira <sup>®</sup> (n=38)	Placebo (n=37)	Humira <sup>®</sup> (n=30)	Placebo (n=28)

<b>Agravamento da doença até o final de 32 semanas<sup>a</sup> (n/N)</b>	<b>36,8% (14/38)</b>	<b>64,9% (24/37)<sup>b</sup></b>	<b>43,3% (13/30)</b>	<b>71,4% (20/28)<sup>c</sup></b>
<b>Tempo médio para o agravamento da doença</b>	<b>&gt; 32 semanas</b>	<b>20 semanas</b>	<b>&gt; 32 semanas</b>	<b>14 semanas</b>

<sup>a</sup> Resposta Ped ACR 30/50/70 na 48<sup>o</sup> semana significativamente superior que aqueles pacientes tratados com placebo.

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Entre aqueles que responderam até a 16<sup>o</sup> semana (n = 144), a resposta pediátrica ACR 30/50/90 foi mantida por até seis anos na fase OLE em pacientes que receberam HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) ao longo do estudo. No geral, 19 pacientes foram tratados por seis anos ou mais, sendo 11 dos 19 pacientes estando no grupo de faixa etária de 04 a 12 anos e os oito restantes, no grupo de faixa etária entre 13 e 17 anos.

As respostas gerais foram geralmente melhores, e menos pacientes desenvolveram anticorpos quando tratados com a combinação de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e MTX comparados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) isoladamente. Considerando estes resultados, HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é recomendado para o uso em combinação com MTX e para o uso como monoterapia em pacientes cujo o uso de MTX não é apropriado.

## Referências Bibliográficas

### REUMATOLOGIA

1. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.
2. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):508-16.
3. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400-11.

4. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71
5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.
6. Keystone EC, et al. Inhibition of radiographic progression in patients with longstanding rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate for 5 Years. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl II):176.
7. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. A. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-89.
8. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1040-50.
9. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: two-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug 6. [Epub ahead of print].
10. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):476-88.
11. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136-46.
12. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4005-14.
13. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2030-7.
14. van der Heijde D, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. Publicado online em 13/08/2008. doi:10.1136/ard.2007.087270

15. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008;35(7):1346-53.

16. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-7.

17. Lovel DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20

#### **DOENÇA DE CROHN**

18. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130(2):323–33.

19. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):829-38.

20. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132(1):52-65.

21. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn's Disease: Results From the CHARM Study. *Gastroenterology.* 2008;135:1493–9.

22. Rutgeerts P, D'Haens GR, Van Assche GA, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients with Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease - First Results of the Extend Trial. *Gastroenterology.* 2009;136 (5 Suppl 1):A-116

#### **COLITE ULCERATIVA OU RETOCOLITE ULCERATIVA**

23. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011 Jun;60(6):780-7.

24. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.

#### **PSORÍASE**

25. Poulin Y, Crowley J.J, Langley R.G, et al. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. *J EU Acad Dermatol. Venereol.* 2014;28: 882-890.
26. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.
27. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558–66.
28. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549–57.
29. Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):341-50.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foi desenvolvido a partir de técnica utilizando um fago contendo regiões variáveis de cadeias leves e pesadas totalmente humanas, o que confere especificidade ao fator de necrose tumoral (TNF), e sequências de cadeias pesadas e de cadeias leves capa ( $\kappa$ ) de IgG1 humana. HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) liga-se com alta afinidade e alta especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotóxina (TNF-beta). O adalimumabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em sistema de expressão de células de mamíferos. Consiste de 1330 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148 quilodaltons.

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é um medicamento de uso crônico e, portanto, o tempo estimado para início da ação terapêutica não é relevante. Considerando a monoterapia com dosagem de 40 mg, as concentrações séricas mínimas duas semanas após a primeira dose são de 2,9 µg/mL, valor que excede a EC<sub>50</sub> (1 µg/mL), sugerindo que as concentrações farmacológicas são atingidas após a primeira dose.

#### Farmacologia clínica

##### Mecanismo de ação

O adalimumabe liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com os receptores de superfície de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular. O TNF é uma citocina de ocorrência natural, envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais. Níveis elevados de TNF são encontrados no

líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide, incluindo artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desempenhando um papel importante tanto na inflamação patológica quanto na destruição da articulação, características destas doenças. Níveis elevados de TNF também são encontrados nas placas psoriásicas. Nestas placas, o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) pode reduzir a espessura da epiderme e infiltração de células inflamatórias. A relação entre estas atividades farmacodinâmicas e o mecanismo de ação de HUMIRA® (adalimumabe) é desconhecida.

O adalimumabe também modula respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão, responsáveis pela migração de leucócitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com  $IC_{50}$  de  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

### **Farmacodinâmica**

Após o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe), observou-se uma rápida diminuição em relação aos níveis basais dos marcadores de fase aguda da inflamação (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, e citocinas séricas como a IL-6) em pacientes com artrite reumatoide. Uma diminuição nos níveis de proteína C-reativa também foi observada em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular ou doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, bem como uma significativa redução na expressão de TNF e nos marcadores inflamatórios como o antígeno leucocitário humano (HLA-DR) e a mieloperoxidase (MPO) no cólon de pacientes com doença de Crohn. Observou-se também uma diminuição dos níveis séricos de metaloproteinases matriciais (MMP-1 e MMP-3), responsáveis pela remodelação tissular e pela destruição da cartilagem. Os pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante frequentemente apresentam anemia leve a moderada e redução da contagem de linfócitos, bem como aumento do número de neutrófilos e de plaquetas. Os pacientes tratados com HUMIRA® (adalimumabe) geralmente apresentam melhora nesses parâmetros hematológicos de inflamação crônica.

Estimativas da  $EC_{50}$  do adalimumabe variando de 0,8 a 1,4 mcg/mL foram obtidas através da modelagem farmacocinética / farmacodinâmica de contagem de articulações inchadas, contagem de articulações doloridas e da resposta ACR 20 dos pacientes que participam dos estudos fase II e III.

### **Farmacocinética**

**Absorção:** após administração de dose única de 40 mg de adalimumabe por via subcutânea (SC) em 59 indivíduos adultos saudáveis, observou-se absorção e distribuição lenta do adalimumabe, com pico de concentração plasmática médio em cerca de cinco dias após a administração. A biodisponibilidade média absoluta do adalimumabe estimada a partir de três estudos após dose única subcutânea de 40 mg foi de 64%.

**Distribuição e eliminação:** a farmacocinética de dose única do adalimumabe foi determinada em vários estudos com doses intravenosas (IV) variando entre 0,25 a 10 mg/kg. O volume de distribuição variou de 4,7 a 6,0 litros, indicando que o adalimumabe se distribui de modo similar nos líquidos vascular e extravascular. O adalimumabe é eliminado lentamente, com depuração tipicamente abaixo de 12 mL/h. A meia-vida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas, variando de 10 a 20 dias. A depuração e a meia-vida permaneceram relativamente inalteradas no intervalo de doses estudado, e a meia-vida terminal foi semelhante após administração intravenosa e

subcutânea. As concentrações do adalimumabe no líquido sinovial de vários pacientes com artrite reumatoide (AR) variou de 31 a 96% da concentração plasmática.

**Farmacocinética no estado de equilíbrio:** o acúmulo do adalimumabe foi previsível com base na meia-vida após administração SC de 40 mg de adalimumabe a cada 14 dias em pacientes com AR atingindo, em média, concentrações mínimas no estado de equilíbrio de aproximadamente 5 mcg/mL (sem administração concomitante de metotrexato) e de 8 a 9 mcg/mL (com administração concomitante de metotrexato). Os níveis plasmáticos do adalimumabe no estado de equilíbrio aumentaram quase proporcionalmente com a dose após administração SC de 20, 40 e 80 mg semanalmente ou a cada 14 dias. Em estudos de longa duração com administração por mais de dois anos, não houve evidência de alterações na depuração em função do tempo.

Em pacientes com psoríase, a concentração média no estado de equilíbrio é 5 mcg/mL durante o tratamento de adalimumabe 40 mg sem tratamento concomitante com metotrexato a cada duas semanas.

A análise populacional de farmacocinética, com dados de mais de 1200 pacientes, revelou que a administração concomitante de metotrexato apresentou um efeito intrínseco sobre a depuração aparente do adalimumabe (ver Interações Medicamentosas). Conforme esperado, houve uma tendência a aumento da depuração aparente do adalimumabe com o aumento do peso corporal e com a presença de anticorpos anti-adalimumabe.

Foram identificados também outros fatores de menor importância: foi prevista maior depuração aparente em pacientes recebendo doses menores do que a dose recomendada, e em pacientes com altas concentrações de fator reumatoide ou de proteína C-reativa. Esses fatores não parecem ser clinicamente relevantes.

Em pacientes com doença de Crohn, com a dose inicial de 160 mg via SC na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, o adalimumabe atingiu nível sérico médio de aproximadamente 12 mcg/mL na Semana 2 e Semana 4. Nível médio do estado de equilíbrio (*steady-state*) de aproximadamente 7 mcg/mL foi observado na Semana 24 e Semana 56 em pacientes com doença de Crohn após receberem a dose de manutenção de 40 mg de adalimumabe a cada 14 dias.

Em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, com a dose inicial de 160 mg via SC na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, o adalimumabe atingiu nível sérico médio de aproximadamente 12 mcg/mL no período de indução clínica. Nível médio do estado de equilíbrio (*steady-state*) de aproximadamente 8 mcg/mL foi observado em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa após receberem a dose de manutenção de 40 mg de HUMIRA® (adalimumabe) a cada 14 dias.

### Populações especiais

**Geriatria:** a idade parece exercer um efeito mínimo sobre a depuração aparente do adalimumabe. Em análise populacional, a depuração média (ajustada segundo peso corpóreo), em pacientes de 40 a 65 anos (n=850) e ≥ 65 anos (n=287) foi de 0,33 e 0,30 mL/h/kg, respectivamente.

**Pediatria:** após a administração subcutânea de 24 mg/m<sup>2</sup> (até no máximo de 40 mg) a cada 14 dias a pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) a média no estado de equilíbrio estável (valores medidos para da 20ª semana à 48ª semana) da concentração sérica de adalimumabe foi 5,6 ± 5,6 µg/mL (102% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato e 10,9 ± 5,2 µg/mL (47,7% CV) com metotrexato concomitante. A média no estado de equilíbrio estável da

concentração sérica de adalimumabe para pacientes pesando < 30 kg recebendo 20 mg de adalimumabe via subcutânea a cada 14 dias como monoterapia ou com metotrexato concomitante foi 6,8 µg/mL e 10,9 µg/mL, respectivamente. A média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe para sujeitos pesando > 30 kg recebendo 40 mg de adalimumabe via subcutânea a cada 14 dias sem ou com metotrexato concomitante foi 6,6 µg/mL e 8,1 µg/mL, respectivamente.

**Sexo:** não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas ao sexo do paciente após correção para o peso corporal.

**Etnia:** não são esperadas diferenças na depuração de imunoglobulinas entre indivíduos de diferentes etnias. Com base em dados de pacientes não caucasianos, não foram observadas diferenças farmacocinéticas importantes para o adalimumabe.

**Insuficiência renal e hepática:** nenhum dado de farmacocinética está disponível em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Pacientes com artrite reumatoide:** a farmacocinética foi a mesma em voluntários saudáveis e em portadores de artrite reumatoide.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é contraindicado para o uso em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Com o objetivo de melhorar a rastreabilidade de produtos biológicos, o nome comercial e o lote do medicamento utilizado devem ser registrados.

**Infecções:** infecções graves devido a bactérias, micobactérias, infecções fúngicas invasivas (histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, aspergilose, coccidioidomicose), virais, parasitária ou outras infecções oportunistas foram relatadas por pacientes que receberam agentes inibidores de TNF. Sepsis, raros casos de tuberculose, candidíase, listeriose, legionelose e pneumocistose, também foram relatados em pacientes tratados com antagonistas do TNF, inclusive com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Outras infecções graves como pneumonia, pielonefrite, artrite séptica e septicemia foram relatadas em estudos clínicos. Hospitalização ou resultados fatais foram reportados associados com as infecções. Muitas das infecções graves ocorreram em pacientes tratados concomitantemente com imunossuppressores, que, além da própria doença subjacente, podem predispor a infecções.

O tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas, até que as infecções estejam controladas. Em pacientes que foram expostos à tuberculose e pacientes que viajaram para áreas de alto risco de tuberculose ou de micoses endêmicas, como histoplasmose, coccidioidomicoses, ou blastomicoses, os riscos e benefícios do tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) devem ser considerados antes de iniciar a terapia (ver Outras Infecções Oportunistas).

Assim como outros antagonistas do TNF, antes, durante e após o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à presença de infecções, incluindo tuberculose.

Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) devem ser monitorados cuidadosamente e submetidos a uma avaliação



diagnóstica completa. A administração de HUMIRA® (adalimumabe) deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave ou sépsis, e deve ser iniciada uma terapia apropriada com antimicrobiano ou antifúngico até que a infecção esteja controlada. Recomenda-se cautela quando se decidir utilizar HUMIRA® (adalimumabe) em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções.

**Tuberculose:** foram relatados casos de tuberculose, incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose, em pacientes recebendo HUMIRA® (adalimumabe). Os relatos incluíram casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (ou seja, disseminada). Antes de iniciar o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de infecção por tuberculose ativa e inativa (latente). Esta avaliação deve incluir uma avaliação médica detalhada do histórico do paciente com tuberculose, ou identificação de uma possível exposição prévia a pessoas com tuberculose ativa, e tratamento prévio e/ou atual com imunossuppressores. Testes de triagem apropriados (ex.: radiografia de tórax e teste tuberculínico - PPD) devem ser realizados. O tratamento de infecção por tuberculose latente deve ser iniciado anteriormente à terapia com HUMIRA® (adalimumabe). Quando o teste tuberculínico for realizado para detecção de tuberculose latente, a enduração de tamanho igual ou maior que 5 mm, deve ser considerada positiva, mesmo se previamente vacinados com bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

A possibilidade de tuberculose latente não detectada deve ser considerada especialmente em pacientes que imigraram de/ou viajaram a países com uma alta prevalência de tuberculose ou que tiveram contato próximo com pessoas que apresentem tuberculose ativa.

Se a tuberculose ativa for diagnosticada, o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) não deve ser iniciado.

Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser iniciado com profilaxia antituberculose antes que o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) seja iniciado e de acordo com as recomendações locais. O uso de um tratamento antituberculose profilático também deve ser considerado antes de iniciar o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) em pacientes com fatores de risco altos ou significantes para tuberculose apesar do resultado negativo no teste para tuberculose e em pacientes com história pregressa de tuberculose ativa ou latente nos quais um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado. A decisão de iniciar uma terapia antituberculose nestes pacientes somente deve ser tomada após avaliação do risco de infecção por tuberculose latente e do risco da terapia antituberculose. Se necessário, deve-se consultar um médico especialista em tratamento da tuberculose.

O tratamento antituberculose de pacientes com tuberculose latente reduz o risco da reativação em pacientes recebendo HUMIRA® (adalimumabe). Apesar do tratamento profilático para tuberculose, ocorreram casos de reativação da tuberculose em pacientes tratados com HUMIRA® (adalimumabe). Além disso, pacientes recebendo HUMIRA® (adalimumabe), cujas triagens para tuberculose latente foram negativas, desenvolveram tuberculose ativa e, alguns pacientes que foram tratados com sucesso para tuberculose ativa, apresentaram reaparecimento de tuberculose, durante o tratamento com agentes bloqueadores TNF.

Pacientes que utilizam HUMIRA® (adalimumabe) devem ser monitorados para sinais e sintomas de tuberculose ativa, particularmente porque os testes para infecção por

tuberculose latente podem dar resultados falso-negativos. O risco de resultado falso-negativo para o teste tuberculínico deve ser considerado especialmente em pacientes que estão severamente debilitados ou imunocomprometidos.

Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se apresentarem sinais/sintomas sugestivos para infecção por tuberculose (ex.: tosse persistente, perda de peso, febre baixa, apatia) durante e após a terapia com HUMIRA® (adalimumabe).

**Outras Infecções Oportunistas:** infecções oportunistas, incluindo infecções fúngicas invasivas, foram observadas em pacientes que receberam HUMIRA® (adalimumabe). Estas infecções não são consistentemente reconhecidas em pacientes que usam bloqueadores de TNF e isto leva ao atraso no início do tratamento apropriado, algumas vezes resultando em fatalidades.

Pacientes que usam bloqueadores de TNF são mais suscetíveis a infecções fúngicas graves, tais como histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, aspergilose, candidíase e outras infecções oportunistas. Aqueles que desenvolvem febre, mal-estar, perda de peso, sudorese, tosse, dispneia e/ou infiltrados pulmonares, ou outras doenças sistêmicas graves, com ou sem choque concomitante, devem prontamente procurar o médico para uma avaliação diagnóstica.

Para pacientes que residem ou viajam para regiões onde micoses são endêmicas, deve-se suspeitar de infecções fúngicas invasivas se eles desenvolverem sinais e sintomas de possível infecção fúngica sistêmica. Histoplasmose e outras infecções fúngicas invasivas são um risco para os pacientes e por esta razão o médico deve considerar o tratamento antifúngico empírico até que o patógeno seja identificado. O teste antígeno e anticorpo para histoplasmose pode ser negativo em alguns pacientes com infecção ativa. Quando possível, a decisão de administrar uma terapia antifúngica empírica nestes pacientes deve ser feita em conjunto com um médico especialista no diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas invasivas e deve levar em consideração tanto o risco de uma infecção fúngica grave, como o risco da terapia antifúngica. Pacientes que desenvolvem uma infecção fúngica grave são também advertidos a interromper o uso de bloqueadores de TNF até que a infecção seja controlada.

**Reativação da Hepatite B:** o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus. Em alguns casos, a ocorrência da reativação do HBV concomitantemente à terapia com inibidores de TNF foi fatal. A maioria destes relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação do HBV. Pacientes com risco de contrair infecção por HBV devem ser avaliados, quanto à evidência prévia de infecção por HBV, antes do início da terapia com inibidores de TNF. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B. Pacientes portadores do HBV e que requerem terapia com inibidores de TNF devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da infecção ativa por HBV durante a terapia e por vários meses seguidos após o término da mesma. Não estão disponíveis dados de segurança e eficácia de pacientes portadores de HBV recebendo terapia antiviral concomitantemente à terapia com inibidores de TNF para prevenir a reativação do HBV. Em pacientes que desenvolvam a reativação do HBV, o uso de HUMIRA® (adalimumabe) deve ser suspenso e terapia antiviral adequada deve ser iniciada.

**Eventos neurológicos:** os antagonistas de TNF, incluindo HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), foram associados, em raros casos, com nova manifestação ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla, neurite óptica e doença desmielinizante periférica incluindo Síndrome de Guillain Barré. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central, de início recente ou pré-existentes.

**Malignidades:** em partes controladas de estudos clínicos com antagonistas de TNF, foi observado maior número de casos de malignidades, incluindo linfoma, entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF do que entre os pacientes controle. O tamanho do grupo de controle e a duração limitada das partes controladas dos estudos não permitem chegar a conclusões concretas. Além disso, há maior risco de linfoma em pacientes com artrite reumatoide com doença inflamatória de longa duração, altamente ativa, o que complica a estimativa do risco. Durante os estudos abertos de longa duração com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), a taxa total de malignidades foi similar ao que seria esperado para idade, sexo e raça na população geral. Com o conhecimento atual, um risco possível para o desenvolvimento dos linfomas ou outras malignidades nos pacientes tratados com um antagonista de TNF não pode ser excluído.

Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que foram tratados com agentes bloqueadores de TNF. Aproximadamente metade dos casos foram linfomas, incluindo linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin. Os outros casos representam uma variedade de diferentes malignidades e incluem malignidades raras normalmente associadas à imunossupressão. As malignidades ocorreram em média em 30 meses de terapia. A maioria dos pacientes estava tomando concomitantemente imunossupressores. Os casos foram relatados após a comercialização e derivam de uma variedade de fontes incluindo registros e relatos espontâneos de pós-comercialização.

Casos muito raros de linfoma hepatoesplênico de células T, um raro e agressivo linfoma que é frequentemente fatal, foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. A maioria dos pacientes foi previamente tratada com infliximabe, e também recebeu terapia concomitante com azatioprina ou 6-mercaptopurina para doença inflamatória intestinal. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) deve ser cuidadosamente considerado. A associação causal entre este tipo de linfoma e adalimumabe não está clara.

Nenhum estudo foi conduzido incluindo pacientes com histórico de malignidade ou pacientes que continuaram o tratamento após o diagnóstico de malignidade durante o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Assim, deve-se ter cautela adicional ao se considerar o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) nestes pacientes.

Todos os pacientes, em particular pacientes com histórico médico de extensa terapia imunossupressora ou pacientes com psoríase com histórico de tratamento com PUVA, devem ser examinados para a presença de câncer de pele não-melanoma antes e durante o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe).

Casos de leucemia aguda e crônica foram relatados em associação ao uso de agentes bloqueadores de TNF na pós-comercialização em artrite reumatoide e outras indicações. Pacientes com artrite reumatoide podem estar expostos a um risco maior (até 2 vezes) do que a população geral para o desenvolvimento de leucemia, mesmo na ausência de terapia de bloqueador de TNF.

Com os dados disponíveis no momento não é sabido se o tratamento com adalimumabe influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou câncer de cólon. Todos os pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa que tem risco aumentado para displasias ou carcinoma de cólon (por exemplo, pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa de longa data ou colangite esclerosante primária), ou que tiveram uma história prévia de displasia ou carcinoma de cólon devem ser examinados para displasia em intervalos regulares antes da terapia e durante o curso da patologia. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsias conforme recomendações locais.

**Alergia:** durante estudos clínicos, reações alérgicas graves associadas ao uso de HUMIRA® (adalimumabe) foram raramente observadas. Relatos de reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, foram recebidos após o uso de HUMIRA® (adalimumabe). Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de HUMIRA® (adalimumabe) deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar o tratamento apropriado.

A tampa da agulha da seringa contém borracha natural (látex). Pacientes sensíveis ao látex podem ter reações alérgicas graves.

**Eventos hematológicos:** raros relatos de pancitopenia, incluindo anemia aplástica, foram observados com agentes bloqueadores de TNF. Eventos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por exemplo, trombocitopenia, leucopenia), foram relatados com HUMIRA® (adalimumabe). A relação causal destes relatos com HUMIRA® (adalimumabe) é incerta. Todos os pacientes devem ser orientados a procurar atenção médica imediatamente caso desenvolvam os sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (por exemplo, febre persistente, contusões, sangramento, palidez) durante o uso de HUMIRA® (adalimumabe).

A descontinuação da terapia com HUMIRA® (adalimumabe) deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

**Administração concomitante de DMARDs ou antagonista de TNF:** infecções graves foram observadas em estudos clínicos com o uso simultâneo de anacinra e outro antagonista de TNF, etanercepte, sem benefício clínico adicional comparado com etanercepte isoladamente. Considerando-se a natureza dos eventos adversos observados na terapia combinada de etanercepte e anacinra, toxicidades similares podem também resultar da combinação de anacinra e outros antagonistas de TNF. Portanto, a combinação de adalimumabe e anacinra não é recomendada. A administração concomitante de adalimumabe com outros DMARDs (por exemplo, anacinra e abatacepte) ou outros antagonistas de TNF não é recomendada com base na possibilidade de aumento do risco de infecções e outras interações farmacológicas potenciais.

**Imunossupressão:** em um estudo de 64 pacientes com artrite reumatoide, tratados com HUMIRA® (adalimumabe), não houve evidência de diminuição da hipersensibilidade do tipo retardada, diminuição dos níveis de imunoglobulinas ou alterações na contagem de células T, B e NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos.

**Imunizações:** em um estudo placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, com 226 pacientes adultos com artrite reumatoide, tratados com HUMIRA® (adalimumabe), foram avaliadas as respostas dos anticorpos a vacinas concomitantes de pneumococcus e

influenza. Níveis protetores de anticorpos contra antígenos pneumocócicos foram atingidos em 86% dos pacientes no grupo de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) comparados a 82% no grupo placebo. Um total de 37% dos indivíduos tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e de 40% dos indivíduos em placebo atingiram aumento de pelo menos 2 vezes em pelo menos 3 dos 5 antígenos pneumocócicos. No mesmo estudo, 98% dos pacientes no grupo de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 95% daqueles no grupo placebo atingiram níveis protetores de anticorpos contra antígenos do influenza. Um total de 52% dos indivíduos tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e de 63% dos indivíduos em placebo alcançaram aumento de pelo menos 4 vezes em pelo menos 2 dos 3 antígenos do influenza.

Se possível, recomenda-se que os pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular estejam com todas as vacinas em dia de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Os pacientes em tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) podem receber vacinações simultâneas, com exceção das vacinas vivas. Não há dados disponíveis quanto à transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe).

Não é recomendado que crianças que foram expostas à HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) no útero da mãe, recebam vacinas vivas por até 05 meses após a última injeção de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) administrada na mãe, durante a gravidez.

**Insuficiência cardíaca congestiva:** HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) não foi formalmente estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Entretanto, em estudos clínicos com outro antagonista de TNF, uma taxa mais elevada de eventos adversos sérios relacionados a ICC foi relatada, incluindo piora da ICC e novo episódio de ICC. Casos de piora da ICC também foram relatados em pacientes recebendo HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Médicos devem ter cautela quando escolherem a terapia com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) para pacientes que têm insuficiência cardíaca, e monitorá-los cuidadosamente.

**Processos autoimunes:** o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) pode resultar na formação de anticorpos autoimunes.

O impacto de um longo tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram síndrome lúpus símile durante o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), o tratamento deve ser descontinuado (ver Reações Adversas).

#### **- Cuidados e advertências para populações especiais:**

**Uso em idosos:** a frequência de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foi maior do que para os pacientes com menos de 65 anos de idade. Do número total de pacientes no estudo clínico de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), 9,5% tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto cerca de 2,0% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças em termos de eficácia entre essa população e a de indivíduos mais jovens. Não é necessário ajuste de dose para esta população. Devido a uma maior incidência de infecções na população idosa geral, deve-se ter cautela quando do tratamento de pacientes idosos.

**Uso pediátrico:** HUMIRA® (adalimumabe) não foi estudado em crianças com menos de 2 anos de idade. A segurança e eficácia do medicamento em pacientes pediátricos não foram estabelecidas para outras indicações além da artrite idiopática juvenil poliarticular.

**Uso na gravidez:** foi realizado um estudo de toxicidade embrio-fetal perinatal em macacos *Cynomolgus* com doses de até 100 mg/kg (que implica em AUC 266 vezes maior que a produzida em humanos pela dose semanal de 40 mg SC com metotrexato, ou 373 vezes com dose de 40 mg SC sem metotrexato). Os resultados não revelaram evidências de danos fetais decorrentes do adalimumabe. Não existem, porém, ensaios adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que os estudos de reprodução e desenvolvimento em animais nem sempre podem prever a resposta humana, este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos ao feto.

Os dados clínicos disponíveis para mulheres grávidas expostas ao adalimumabe são limitados. No entanto, o adalimumabe pode atravessar a placenta e entrar em contato com o recém-nascido em mulheres tratadas com o produto durante a gravidez.

Consequentemente, estas crianças podem estar sob risco de infecção aumentado. A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção de adalimumabe da mãe durante a gravidez.

Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe).

**Categoria de risco: B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Trabalho de parto ou nascimento:** não existem efeitos conhecidos de HUMIRA® (adalimumabe) sobre o trabalho de parto ou no nascimento.

**Uso na lactação:** não se sabe se o adalimumabe é excretado no leite humano ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. No entanto, considerando que imunoglobulinas humanas são excretadas no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas graves do adalimumabe, o aleitamento não é recomendado por pelo menos 05 meses após a última administração de HUMIRA® (adalimumabe). Uma decisão deve ser tomada entre descontinuar o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) ou interromper o aleitamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

**Insuficiência renal e hepática:** não há dados disponíveis sobre o metabolismo do medicamento em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Dados de segurança pré-clínicos:** os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos, com base em estudos de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, e genotoxicidade.

**Carcinogenicidade, mutagenicidade e alterações na fertilidade:** não foram realizados estudos experimentais de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico ou os efeitos do adalimumabe sobre a fertilidade.

Não foram observados efeitos clastogênicos ou mutagênicos do adalimumabe nos testes em micronúcleos de camundongos *in vivo*, ou no teste de AMES com *Salmonella* e *Escherichia coli*.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**metotrexato:** quando HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foi administrado a 21 pacientes sob terapia estável com metotrexato, não houve alteração estatisticamente significativa no perfil da concentração plasmática de metotrexato. Em contraste, após dose única e dose múltipla, o metotrexato reduziu a depuração aparente de adalimumabe para 29% e 44%, respectivamente. No entanto, os dados não sugerem a necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos.

**Outras:** não foram realizados estudos formais de farmacocinética entre HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e outras substâncias. O uso concomitante de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) com outros DMARDs (por exemplo, anacina e abatacepte) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Nos estudos clínicos, não foram observadas interações quando HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foi administrado concomitantemente a DMARDs (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomida e ouro parenteral), glicocorticoides, salicilatos, antiinflamatórios não esteroidais ou analgésicos.

**Interação com testes laboratoriais:** não são conhecidas interferências entre HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e testes laboratoriais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) deve ser mantido em sua embalagem original e armazenado entre 2 e 8°C (na geladeira). Não congelar.

**Prazo de validade:** se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. A parte da solução não utilizada e todo o material utilizado para a injeção devem ser adequadamente descartados.**

### **Características físicas e organolépticas:**

HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é fornecido sob a forma de solução estéril, livre de conservantes, para administração subcutânea. A solução de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) é límpida e incolor, com um pH de 5,2.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

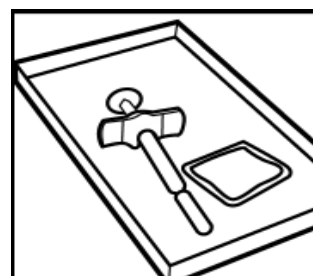
HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) deve ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico ou profissional habilitado.

Os pacientes podem se autoaplicar se o médico considerar apropriado e sob orientação médica, conforme necessário, após treinamento adequado do paciente na técnica de injeção subcutânea. Os locais da autoaplicação localizam-se na coxa ou no abdômen. Os locais de injeção devem ser alternados a cada aplicação. As novas injeções nunca devem ser administradas em áreas onde a pele estiver sensível, ferida, avermelhada ou áspera. Soluções injetáveis devem ser inspecionadas visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração antes de serem administradas, sempre que o recipiente permitir. Se partículas ou descoloração forem observadas, o produto não deve ser utilizado. HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) não contém conservantes e, portanto, o material não utilizado que permanecer na seringa deve ser adequadamente descartado. HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) não deve ser misturado na mesma seringa com qualquer outro medicamento.

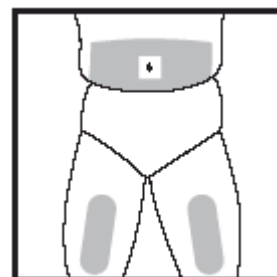
NOTA: a capa branca da agulha contém borracha (látex), a qual não deve ser manuseada por pessoas sensíveis à substância.

### Instruções para preparo, manuseio e aplicação de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) seringa pronta para uso:

- 1) Lave cuidadosamente suas mãos.
- 2) Coloque os seguintes itens sobre uma superfície limpa:
  - uma seringa pronta para uso de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) 40 mg solução injetável
  - lenço umedecido em álcool
- 3) Verifique o prazo de validade da seringa. Não use o produto se este estiver vencido.



- 4) Escolha o local da injeção: coxa ou abdômen.
- 5) Cada nova injeção deve ser dada ao menos a 3 cm de distância do local da última injeção.
- 6) Não aplique o medicamento em área onde a pele estiver avermelhada, lesionada ou áspera. Isto pode indicar uma infecção.
- 7) Com o lenço umedecido em álcool, limpe o local da injeção fazendo movimentos circulares.
- 8) Após a limpeza, não toque na área até a injeção.





9) Remova a tampa da agulha da seringa, sendo cuidadoso para não tocar na agulha ou deixar que ela toque em qualquer superfície.

10) Com uma das mãos, levante gentilmente a área da pele limpa e segure firmemente.

11) Com a outra mão, segure a seringa a um ângulo de 45° em relação à pele.

12) Com um movimento curto e rápido, insira a agulha na pele.

13) Solte a pele e injete a solução da seringa – isto pode levar de 2 a 5 segundos até o completo esvaziamento da seringa.



14) Quando a seringa estiver vazia, remova a agulha da pele, sendo cuidadoso para manter o mesmo ângulo com que a agulha foi inserida.

15) Usando uma gaze, pressione o local da injeção por 10 segundos. Um pequeno sangramento pode ocorrer. Não esfregue o local da injeção. Use um curativo adesivo, se você quiser.

16) Nunca reutilize a seringa. Nunca recoloque o protetor na agulha.

17) Após a injeção, descarte imediatamente a seringa conforme as instruções de seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

**Instruções para preparo e administração da caneta HUMIRA® (adalimumabe):**

- Não use se os selos de segurança da caixa estiverem danificados ou ausentes.
- Retire um envelope com a caneta HUMIRA® (adalimumabe) do refrigerador. Não use se estiver congelada ou se tiver sido armazenada sob luz solar direta.

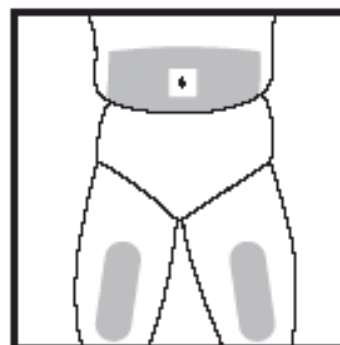
Coloque os seguintes itens sobre uma superfície limpa:

- Uma caneta HUMIRA® (adalimumabe) 40 mg solução injetável.
- Um lenço umedecido com álcool (para limpar o local da injeção).

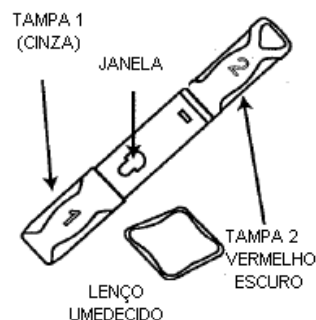
Se você não tem todas as peças de que precisa para aplicar a injeção, chame seu farmacêutico. Use apenas os itens fornecidos na caixa do seu produto.

Verifique o prazo de validade do medicamento. Não use o produto se este estiver vencido.

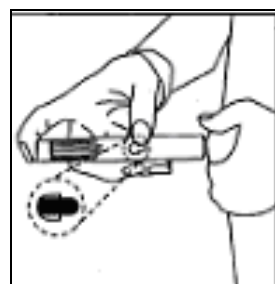
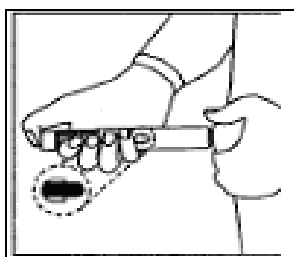
1. Lave cuidadosamente suas mãos.
2. Escolha o local da injeção: coxa ou abdômen. Se você escolher seu abdômen, deverá evitar a área localizada cerca de 6 cm ao redor de seu umbigo.
3. Escolha um local diferente a cada vez que for se aplicar uma injeção, de forma que a área não esteja dolorida.
4. Cada nova injeção deve ser dada ao menos a 3 cm de distância do local da última injeção.
5. Não injete em áreas onde a pele estiver avermelhada, lesionada, áspera, ou onde você tenha cicatrizes.



6. Com o lenço umedecido em álcool, limpe o local da injeção fazendo movimentos circulares.
7. Após a limpeza, não toque na área até a injeção.
8. Segure a caneta com a tampa cinza apontando para cima. Examine a solução através das janelas laterais da caneta, para assegurar-se de que o líquido esteja claro e incolor.
9. Somente retire as tampas no momento da aplicação da injeção. Com uma mão, segure a caneta na parte cinza. Coloque a mão no meio da caneta de modo que nem a tampa cinza (1), tampouco a tampa vermelho escura (2) fiquem cobertas. Segure a caneta com a tampa cinza (1) apontada para cima. Com sua outra mão, remova a tampa cinza (1) e a descarte. Puxe a tampa de uma vez só, sem girá-la. Certifique-se de que a pequena cobertura cinza sobre a agulha na seringa tenha saído juntamente com a tampa. Não há problema se algumas gotículas do líquido saírem da agulha. Após remoção, a cobertura da agulha é mantida na tampa. Não tente tocar a agulha localizada dentro da caneta. A capa branca da agulha será então exposta. Não recolque a tampa, porque você pode danificar a agulha. Cuidado para evitar a queda ou quebra do produto, já que este contém uma seringa de vidro.
10. Remova a tampa 2 para expor o botão de ativação no alto. Puxe a tampa de uma vez só, sem girá-la. A caneta está agora pronta para uso. Note que a caneta é ativada após a remoção da tampa 2 e que ao pressionar o botão sob a tampa 2, ocorrerá o disparo da injeção. Não pressione o botão até que o conjunto esteja apropriadamente posicionado. Não recolque a tampa, pois isto poderá fazer com que a caneta se descarregue.
12. Posicione a caneta de forma que a janela esteja visível.
13. Com sua mão livre, gentilmente, aperte uma área de pele limpa de tamanho razoável no local da injeção, criando uma plataforma sobre a qual posicionar a caneta.



14. Posicione a extremidade branca da caneta de forma ereta, formando um ângulo de 90° contra a plataforma de pele para que você possa ver a janela. A presença de uma ou mais bolhas na janela é normal. Posicione a caneta de forma que esta não injete a agulha em seus próprios dedos.
15. Com seu dedo indicador pressione o botão para disparar a injeção. Você pode também usar seu polegar, para pressionar o botão. Tente não cobrir a janela. Note que você ouvirá um "clique" em som alto quando pressionar o botão, o que indica o início da injeção. Mantenha pressionada e continue segurando a caneta com pressão fixa sobre o local da injeção, até que o processo seja finalizado (até 10 segundos). É importante manter pressão fixa no local da injeção ao longo deste tempo.



16. Você saberá que a injeção terminou quando o indicador amarelo aparecer definitivamente na janela lateral. Quando a injeção for finalizada, puxe a caneta da pele. A capa branca da agulha, automaticamente, avançará sobre a ponta da agulha.



17. Usando uma gaze, pressione o local da injeção por 10 segundos. Um pequeno sangramento pode ocorrer. Não esfregue o local da injeção. Use um curativo adesivo se você quiser.
  18. Descarte a caneta imediatamente.
  19. Não tente tocar a agulha. A capa branca está lá para protegê-lo da agulha.
- Somente use a caneta HUMIRA® (adalimumabe) para uma injeção. Não coloque qualquer uma das tampas de volta à caneta.
  - Após a injeção de HUMIRA®, jogue fora imediatamente a caneta usada, em um recipiente especial conforme instruído por seu médico, enfermeira ou farmacêutico.
  - Mantenha este recipiente fora do alcance das crianças.

### POSOLOGIA

HUMIRA® (adalimumabe) é um medicamento de uso crônico e a duração do tratamento será de acordo com cada paciente. O limite máximo diário de administração de HUMIRA® (adalimumabe) não foi determinado em humanos.

### Artrite Reumatoide

A dose recomendada de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, antiinflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros DMARDs pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe).

Alguns pacientes, não tratados concomitantemente com metotrexato, podem obter benefício adicional com o aumento da frequência da administração de HUMIRA® (adalimumabe) para 40 mg de solução injetável uma vez por semana.

Os dados clínicos disponíveis para artrite reumatoide sugerem que a resposta clínica normalmente é alcançada dentro de 12 semanas de tratamento. A continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada se um paciente não responder ao tratamento dentro deste período.

### **Artrite Psoriásica**

A dose recomendada de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, antiinflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros DMARDs pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe).

### **Espondilite Anquilosante**

A dose recomendada de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, antiinflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros DMARDs pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe).

### **Doença de Crohn**

A dose recomendada de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes adultos com doença de Crohn é:

Início do tratamento – Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos);

Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);

Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

O tratamento com corticosteroides, aminosalicilatos e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe).

Alguns pacientes podem necessitar de um aumento na frequência da dose de manutenção de HUMIRA® (adalimumabe) para 40 mg de solução injetável por semana.

Os pacientes que não responderem ao tratamento até a Semana 4 podem continuar com a manutenção do tratamento até a Semana 12. Se não houver resposta neste período, a continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada.

Durante a manutenção do tratamento, corticosteroides podem ser reduzidos em conformidade às diretrizes de prática clínica.

### **Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa**

A dose de indução recomendada de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave é:

Início do tratamento – Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos);

Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);

Manutenção do tratamento: 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea. O tratamento com aminosalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe).

Durante a manutenção do tratamento, corticosteroides podem ser reduzidos em conformidade às diretrizes de prática clínica.

Alguns pacientes que sofreram diminuição na resposta podem se beneficiar com um aumento na frequência da dose de manutenção de HUMIRA® (adalimumabe) para 40 mg de solução injetável por semana.

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada entre 02 a 08 semanas de tratamento. HUMIRA® (adalimumabe) só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 08 semanas da tratamento.

### **Psoríase**

A posologia recomendada de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes adultos é de uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea (duas injeções), seguida de doses de 40 mg de solução injetável por via subcutânea administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial.

Caso o paciente não apresente resposta dentro de 16 semanas de tratamento, a terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada.

### **Artrite idiopática juvenil poliarticular**

O estudo clínico utilizado como suporte para esta indicação foi realizado usando uma dose por área de superfície do corpo, durante toda a fase controlada. Na parte aberta do estudo, a dosagem foi alterada para uma dose fixa de acordo com o corte do peso corporal.

A dose recomendada de HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idade superior a 13 anos é de 40 mg solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente alcançada com 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não responderam dentro deste período de tempo.

Não há relevância no uso de HUMIRA® (adalimumabe) em crianças menores de 2 anos de idade para esta indicação.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Reações adversas nos estudos clínicos**

HUMIRA® (adalimumabe) foi estudado em 9035 pacientes em estudos principais, abertos e controlados por até 60 meses ou mais. Estes estudos foram realizados em pacientes que utilizaram o produto HUMIRA® (adalimumabe).

Os estudos controlados envolveram 5839 pacientes recebendo HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 3551 pacientes recebendo placebo ou comparador ativo durante o período de controle. A proporção de pacientes que interrompeu o tratamento devido a reações adversas, durante a parte duplo-cega e controlada dos estudos clínicos de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), foi de 5,7% para os pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), e de 5,4% para os pacientes controle.

Aproximadamente 13% dos pacientes podem esperar algum tipo de reação no local da injeção, considerado um dos mais comuns eventos adversos com adalimumabe em estudos clínicos controlados.

As reações adversas possivelmente relacionadas ao tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) em estudos clínicos são apresentadas a seguir por órgão de sistema e por frequência (muito comum  $\geq 1/10$ ; comum  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; incomum  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raro  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

#### - Infestações e Infecções\*

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** infecções no trato respiratório (incluindo infecções do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral).

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** infecções sistêmicas (incluindo sepsis, candidíase e influenza), infecções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infecções de pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciíte necrosante e herpes zoster), infecções de ouvido, infecções orais (incluindo herpes simples, herpes oral e infecção dentária), infecções do trato reprodutivo (incluindo infecção vulvo vaginal micótica), infecção do trato urinário (incluindo pielonefrite), infecções fúngicas e infecções articulares.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** infecções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioomicose, histoplasmose e infecção por complexo micobactéria avium); infecções neurológicas (incluindo meningite viral), infecções dos olhos e infecções bacterianas.

#### - Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)\*

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** neoplasia benigna, câncer de pele não melanoma (incluindo carcinoma de pele basocelular e carcinoma de pele de células escamosas).

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** linfoma\*\*, neoplasia de órgãos sólidos (incluindo câncer de mamas, pulmonar e tireoide), melanoma\*\*.

#### - Alterações no sistema sanguíneo e linfático\*

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** trombocitopenia, leucocitose.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** púrpura trombocitopênica idiopática.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ):** pancitopenia.

**- Alterações no sistema imune\***

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** hipersensibilidade e alergia (incluindo alergia sazonal).

**- Alterações no metabolismo e nutrição**

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** aumento de lipídeos.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** hipocalcemia, aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, aumento de potássio no sangue, desidratação.

**- Alterações psiquiátricas**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insônia.

**- Alterações no sistema nervoso\***

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** dor de cabeça.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** parestesia (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão de raiz nervosa.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** tremor, neuropatia.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1.000$ ):** esclerose múltipla.

**- Alterações visuais**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** distúrbio visual, conjuntivite, blefarite, inchaço nos olhos.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** diplopia.

**- Alterações no ouvido e labirinto**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** vertigem.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** surdez, tinido.

**- Alterações cardíacas\***

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** taquicardia.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** arritmia, insuficiência cardíaca congestiva.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1.000$ ):** parada cardíaca.

**- Alterações vasculares:**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** hematoma, hipertensão, rubor.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico.

**- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino\***

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** tosse, asma, dispneia.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite.

**- Alterações gastrointestinais**

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** dor abdominal, náusea, vômito.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome Sicca.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** pancreatite, disfagia, edema facial.

**- Alterações hepatobiliares\***

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** elevação de enzimas hepáticas.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** colecistite e colelitíase, aumento da bilirrubina, esteatose hepática.

**- Alterações na pele e tecido subcutâneo**

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** rash (incluindo rash esfoliativo).

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** prurido, urticária, contusões (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** sudorese noturna, manchas.

**- Alterações musculoesqueléticas e no tecido conjuntivo**

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** dor musculoesquelética.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** espasmos musculares (incluindo aumento da creatina fosfoquinase sanguínea).

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.

**- Alterações urinárias e renais**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** hematúria, insuficiência renal.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** noctúria.

**- Alterações no sistema reprodutor e mamas**

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** disfunção erétil.

**- Alterações gerais e no local da aplicação\***

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** reação no local da injeção (incluindo coloração avermelhada no local da injeção).

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** dor torácica, edema.

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** inflamação.



### - Exames Complementares

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos (incluindo aumento no tempo de tromboplastina parcial ativada), teste para autoanticorpos positivo (incluindo anticorpo DNA de cadeia dupla), aumento de desidrogenase láctica no sangue.

### - Ferimentos, envenenamento e complicações durante procedimento

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** cicatrização prejudicada.

\* Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula como Contraindicações, Advertências e Precauções e Reações Adversas.

\*\* Inclui estudos abertos de extensão.

**Pacientes Pediátricos:** no geral, as reações adversas em pacientes pediátricos foram similares em frequência e tipo aos observados em pacientes adultos.

### Reação no local de injeção

Em estudos controlados principais, realizados em adultos e crianças, 12,9% tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) desenvolveram reações no local da injeção (eritema e/ou prurido, hemorragia, dor ou edema), comparados com 7,1% dos pacientes controle. A maioria das reações locais foi descrita como leve e não levou à descontinuação do tratamento.

### Infecções

Em estudos controlados principais, realizados em adultos e crianças, o índice de infecções foi de 1,51 por paciente-ano no grupo tratado com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 1,46 por paciente-ano no grupo controle. A incidência de infecções graves foi de 0,04 por paciente-ano no grupo tratado com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 0,03 por paciente-ano no grupo controle. As infecções consistiram principalmente de nasofaringites, infecções respiratórias superiores, sinusites, bronquites e infecções do trato urinário. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) depois do controle da infecção.

Em estudos controlados e abertos, realizados em adultos e crianças, com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), infecções graves (incluindo raros casos fatais) foram reportadas, incluindo casos de tuberculose (inclusive miliar e extrapulmonar) e infecções oportunistas invasivas (por exemplo, histoplasmoze disseminada, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, aspergilose e listerioze).

### Malignidades e desordens linfoproliferativas

Durante um estudo clínico com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) em pacientes com artrite idiopática juvenil não foram observadas malignidades em 249 pacientes pediátricos com uma exposição de 655,6 pacientes-ano.

Durante as fases controladas de estudos clínicos de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) de, no mínimo, 12 semanas de duração em pacientes adultos que utilizaram o produto HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe), outras malignidades, que não linfoma e câncer de pele não-

melanoma, foram observadas a uma taxa (intervalo de confiança de 95%) de 6,1 (3,8; 9,9) por 1000 pacientes-ano dentre 5041 pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) contra uma taxa de 6,9 (3,7; 12,7) por 1000 pacientes-ano dentre 3194 pacientes controle (a duração média do tratamento com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) foi de 4,0 meses, e 3,9 meses para pacientes controle).

A taxa (95% de intervalo de confiança) de câncer de pele não-melanoma foi de 9,0 (6,1; 13,3) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 3,4 (1,4; 8,2) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle. Dentre este tipo de câncer de pele, carcinoma escamocelular ocorreu a uma taxa (95% de intervalo de confiança) de 2,5 (1,2; 5,3) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 0,7 (0,1; 4,9) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.

A taxa (95% de intervalo de confiança) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,9) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 0,7 (0,1; 4,9) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.

A taxa de malignidades observadas, de outros que não linfomas e câncer de pele não-melanoma, é aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes por ano na porção controlada de estudos clínicos e estudos de extensão abertos em andamento e concluídos. A taxa observada de câncer de pele não-melanoma é de aproximadamente 9,7 por 1000 pacientes-ano, e a taxa de linfomas observada é de aproximadamente 1,3 por 1000 pacientes-ano.

A duração média desses estudos é de aproximadamente 3,4 anos e incluiu 6.008 pacientes que estavam recebendo HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) por pelo menos 1 ano ou que desenvolveram a malignidade dentro de um ano após início do tratamento, representando um total de 25,446 pacientes em um ano.

### **Autoanticorpos**

Amostras séricas de pacientes foram testadas para autoanticorpos em diversos momentos durante os estudos clínicos para artrite reumatoide. Nestes estudos bem controlados e adequados, 11,9% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 8,1% de pacientes tratados com placebo e controle ativo que anteriormente tiveram resultado negativo para autoanticorpos reportaram resultados positivos na 24<sup>a</sup> semana.

Dois dos 3989 pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) em todos os estudos clínicos para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de síndrome lúpus símile. Tais pacientes melhoraram após a descontinuação da terapia. Nenhum paciente desenvolveu sintomas do sistema nervoso central ou nefrite associada a lúpus. O impacto da terapia prolongada com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

### **Psoríase: novo aparecimento e agravamento**

Casos de novo aparecimento de psoríase, incluindo psoríase pustular e psoríase palmoplantar, e casos de piora de psoríase pré-existente foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Muitos desses pacientes estavam usando concomitantemente imunossupressores (isto é, metotrexato, corticoesteroides).

Alguns desses casos necessitaram hospitalização. A maioria dos pacientes teve uma melhora da psoríase após a descontinuação do bloqueador de TNF. Alguns pacientes

passaram por recorrência da psoríase quando iniciados em um diferente bloqueador de TNF. A descontinuação de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) deve ser considerada em casos graves e naquelas em que não há melhora ou até piora em contrapartida ao tratamento tópico.

#### **Elevação das enzimas do fígado**

Em estudos controlados de Fase III com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) (40 mg de administração subcutânea a cada duas semanas), em pacientes com artrite reumatoide e artrite psoriásica e com a duração do período controle variando entre 04 e 104 semanas, as elevações da enzima aminotransferase (ALT)  $\geq 3$  vezes acima dos limites normais ocorreram em 3,7% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 1,6% dos pacientes tratados com o controle. Uma vez que muitos pacientes nestes estudos também estavam utilizando medicamentos que causam elevações de enzimas hepáticas (por exemplo, AINEs, metotrexato) a relação entre HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e a elevação das enzimas hepáticas não é clara.

Em estudos controlados de Fase III com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) (doses iniciais de 160 mg e 80 mg ou 80 mg e 40 mg nos dias 01 e 15, respectivamente, seguidos de 40 mg a cada duas semanas), em pacientes com Doença de Crohn e com a duração do período controle variando entre 04 e 52 semanas, as elevações da ALT  $\geq 3$  vezes acima dos limites normais ocorreram em 0,9% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 0,9% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) (doses iniciais de 160 mg e 80 mg nos dias 1 e 15, respectivamente, seguidos de 40 mg a cada duas semanas), em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa e com duração do período controle variando entre 01 a 52 semanas, as elevações da ALT  $\geq 3$  vezes acima dos limites normais ocorreram em 1,5% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 1,0% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) (dose inicial de 80 mg, seguidos de 40 mg a cada duas semanas) em pacientes com psoríase em placas e com a duração do período controle variando entre 12 e 24 semanas, as elevações da ALT  $\geq 3$  vezes acima dos limites normais ocorreram em 1,8% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 1,8% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) (40 mg a cada duas semanas) em pacientes com espondilite anquilosante e com a duração do período controle variando entre 12 e 24 semanas, as elevações da ALT  $\geq 3$  vezes acima dos limites normais ocorreram em 2,1% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 0,8% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudo controlado de Fase III com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) em pacientes pediátricos com Artrite Idiopática Juvenil, as elevações da ALT  $\geq 3$  vezes acima dos limites normais ocorreram em 6,1% dos pacientes tratados com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e 1,3% dos pacientes tratados com o controle.

Nos estudos clínicos, para todas as indicações, as elevações da ALT foram assintomáticas para os pacientes e na maioria dos casos, estas elevações foram transitórias e resolvidas

com a continuação do tratamento. No entanto, houve relatos muito raros na pós-comercialização de reações hepáticas graves, incluindo insuficiência hepática, em pacientes que receberam bloqueadores de TNF, incluindo adalimumabe. A relação causal com o tratamento de adalimumabe permanece incerta.

#### **Tratamento concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina**

Nos estudos em adultos com Doença de Crohn, foi observada uma incidência maior de infecções graves e malignas relacionadas aos eventos adversos na combinação de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) e azatioprina/6-mercaptopurina quando comparadas com HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe) isoladamente.

#### **Reações adversas adicionais na vigilância pós-comercialização ou estudos clínicos de Fase IV**

Foram descritos eventos adversos durante o período de comercialização de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe). Esses eventos são relatados voluntariamente por populações de tamanho incerto, portanto, não é possível estimar com confiança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição de HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumabe).

**Infecções e infestações:** diverticulite.

**Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)\*:** linfoma hepatoesplênico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino cutâneo).

**Alterações do sistema imune\*:** anafilaxia, sarcoidose.

**Alterações do sistema nervoso\*:** doenças desmielinizantes (ex: neurite ótica, Síndrome de Guillain-Barré), acidente vascular cerebral.

**Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais:** embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrose pulmonar.

**Alterações gastrintestinais\*:** perfuração intestinal.

**Alterações hepatobiliares\*:** reativação da hepatite B, insuficiência hepática, hepatite.

**Alterações da pele e do tecido subcutâneo:** vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, novo aparecimento ou piora da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar); eritema multiforme, alopecia.

**Alterações musculoesqueléticas ou do tecido conectivo:** síndrome lúpus símile.

**Alterações cardíacas:** infarto do miocárdio.

**Alterações gerais e condições do local da administração:** pirexia

\* Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula como Contraindicações, Advertências e Precauções e Reações Adversas.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

A dose máxima tolerada de HUMIRA® (adalimumabe) não foi determinada em humanos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitada por doses. Doses múltiplas de até 10 mg/kg foram administradas a pacientes nos estudos clínicos, sem evidência de toxicidade limitada pelas doses. Em caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático e de suporte apropriado deve ser instituído imediatamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1. 9860.0003

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini  
CRF-SP nº 24762

**Fabricado por:** Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG  
Ravensburg, Alemanha

**Embalado por (Humira® em caneta):** Aesica Queenborough Ltd.  
Queenborough, Reino Unido

**Importado por:** AbbVie Farmacêutica Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo - SP  
CNPJ: 15.800.545/0001-50

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**AbbVie Line**  
Central de Relacionamento  
**0800 022 2843**  
[www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br)



BU30

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/02/2015.

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2013	0329017134	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2013	0329017134	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2013	-	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL
19/09/2013	0795552139	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2013	0795552139	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2013	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode causar? VPS: 9. Reações adversas	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL
23/12/2013	1077613133	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2013	1077613133	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2013	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar? VPS: 5. Advertências e	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C  
Santo Amaro  
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651  
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar  
Brooklin  
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600  
abbvie.com

							Precauções 9. Reações adversas		
22/08/2014	0694843140	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	0694843140	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	Dizeres legais	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL
31/10/2014	0979297140	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2014	0979297140	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2014	Dizeres legais	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL
06/11/2014	0999536146	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2014	0999536146	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2014	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Reações adversas	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL

12/12/2014	1114468148	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2014	1114468148	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2014	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL
15/02/2015		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2015	-	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2015	VP: Apresentações 6. Como devo usar este medicamento?  VPS: Apresentações 8. Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	Solução injetável 40 mg/ 0,8 mL