

HADLIMA[®]
(adalimumabe)

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

50 mg/mL
40 mg/0,8 mL

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HADLIMA®

adalimumabe

50 mg/mL

APRESENTAÇÕES

- Embalagem contendo duas canetas preenchidas de dose única*, cada uma contendo 0,8mL de solução injetável com 40 mg de adalimumabe.

* Caneta – consiste em uma seringa preenchida de dose única descartável (sistema autoinjeter).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada seringa preenchida/caneta preenchida contém:

adalimumabe..... 40 mg

Excipientes* qsp0.8 mL

* citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monoidratado, histidina cloridrato de histidina monoidratado, sorbitol, polissorbato 20 e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

Adultos

• Artrite Reumatoide

HADLIMA® (adalimumabe) é indicado 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 ativa de intensidade moderada a grave que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD).

HADLIMA® (adalimumabe) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.

HADLIMA® (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra DMARDs.

• Artrite Psoriásica

HADLIMA® (adalimumabe) é indicado 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.

HADLIMA[®] (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação a drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD).

- **Espondiloartrite Axial**

- **Espondilite Anquilosante (EA)**

- HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes que responderam inadequadamente à terapia convencional.

- **Espondiloartrite axial não radiográfica (espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA)**

- HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica de EA que possuam sinais objetivos de inflamação (PCR elevada e/ou ressonância magnética) e que responderam inadequadamente ou que sejam intolerantes aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

- **Doença de Crohn**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado 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.

HADLIMA[®] (adalimumabe) também é indicado para reduzir sinais e sintomas e induzir remissão clínica em pacientes que perderam resposta ou são intolerantes ao infliximabe.

- **Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para o 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.

HADLIMA[®] (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**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica.

- **Hidradenite Supurativa**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para reduzir os sinais e sintomas de hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.

- **Uveíte**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para o tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte, em pacientes adultos que tenham resposta inadequada ao uso de corticosteroides, que necessitem de redução/retirada de corticosteroides (*corticosteroid-sparing*) ou nos pacientes no qual o uso de corticosteroides é inapropriado.

Pediátricos

- **Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular**

HADLIMA[®] (adalimumabe), em combinação com metotrexato, é indicado para reduzir os sinais e sintomas da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa moderada a grave em pacientes pediátricos acima de 06 anos de idade que apresentaram resposta inadequada a pelo menos um DMARD. HADLIMA[®] (adalimumabe) pode ser utilizado em monoterapia naqueles indivíduos intolerantes ao metotrexato ou quando o uso concomitante com metotrexato é inapropriado.

- **Artrite relacionada à Entesite**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para o tratamento de artrite relacionada à entesite em pacientes acima de 06 anos que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional.

- **Doença de Crohn Pediátrica**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para reduzir sinais e sintomas e induzir e manter a remissão clínica em pacientes pediátricos a partir de 06 anos, com doença de Crohn ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

- **Uveíte Pediátrica**

HADLIMA[®] (adalimumabe) é indicado para o tratamento de uveíte não infecciosa, anterior, crônica em pacientes pediátricos com 06 anos de idade ou mais, que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional, ou quando a terapia convencional é inapropriada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

HADLIMA[®] é uma droga biológica desenvolvida por meio da via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento de produto foi designado a demonstrar a comparabilidade entre HADLIMA[®] e a droga comparadora Humira[®]. A comparabilidade de HADLIMA[®] e a droga comparadora Humira[®], em termos de eficácia clínica, foi demonstrada no Estudo SB5-G31-AR, um Estudo Clínico de Fase III em pacientes com AR moderada a grave, apesar da terapia com MTX.

Comparabilidade de HADLIMA[®] com Humira[®] - Estudos Clínicos

A comparabilidade de HADLIMA[®] e Humira[®] UE foi avaliada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, de Fase III em pacientes com artrite reumatoide (AR) moderada a grave, apesar de terapia com MTX (Estudo SB5-G31-AR).¹

Este estudo avaliou 544 pacientes (18-75 anos de idade) com AR ativa moderada a grave apesar de terapia com MTX. Na Semana 0, 544 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receberem HADLIMA[®] 40 mg ou Humira[®] 40 mg a cada 15 dias até a Semana 50 por meio de injeção subcutânea. Até a Semana 24, 271 pacientes e 273 pacientes foram expostos a pelo menos uma dose de HADLIMA[®] e Humira[®], respectivamente.¹ Além de adalimumabe, cada paciente também administrou uma dose estável de MTX oral ou parenteral (10-25 mg semanalmente) e foi necessário administrar ácido fólico (5-15 mg semanalmente) enquanto se administrou MTX.

O Objetivo primário do estudo SB5-G31-AR foi demonstrar a equivalência terapêutica de HADLIMA[®] a Humira[®] UE na Semana 24, em termo de resposta ACR20. Os dois grupos de tratamento foram considerados equivalentes, se o IC de 95% da diferença das duas proporções fosse inteiramente contido dentro da margem pré-justificada de [-15%, 15%]. Outros *endpoints* de eficácia incluíram a resposta ACR50, a resposta ACR70, os componentes individuais dos critérios

de melhora de ACR, DAS28, resposta clínica importante, e a resposta da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) (resposta boa, moderada ou sem resposta).

O *endpoint* de eficácia primário, a taxa de resposta ACR20 na Semana 24, foi equivalente no grupo de tratamento de HADLIMA® e grupo de tratamento de Humira® no conjunto de acordo com protocolo 1 (PPS1) (vide Tabela 1). A proporção de pacientes que alcançaram a resposta ACR20 na Semana 24 foi 72,4% (173/239) e 72,2% (171/237) nos grupos de tratamento de HADLIMA® e Humira® UE, respectivamente. A diferença de tratamento ajustada na taxa de resposta ACR20 na Semana 24 foi 0,1% e o intervalo de confiança (IC) de 95% da diferença de tratamento ajustada foi [-7,83%, 8,13%], que estava completamente contido dentro da margem de equivalência predefinida de [-15%, 15%]. Em uma análise com base no conjunto de análise completo, no qual os pacientes com taxas de resposta ACR20 ausentes foram considerados não responsivos na Semana 24, a proporção de pacientes que alcançaram a resposta ACR20 na Semana 24 foi 68,0% (183/269) e 67,4% (184/273) nos grupos de tratamento de HADLIMA® e Humira® UE, respectivamente. A diferença de tratamento ajustada na taxa de resposta ACR na Semana 24 incluindo não responsivos foi 0,8% e o IC de 95% da diferença de tratamento ajustada foi [-7,03%, 8,56%], o que estava contido dentro da margem de equivalência predefinida de [-15%, 15%].¹

A análise de taxa de resposta ACR 20, ACR50, ACR70 na Semana 24 é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Análise Primária de Taxa de Resposta ACR20, ACR50 e ACR70 no Conjunto de acordo com o Protocolo na Semana 24, Estudo SB5-G31-AR)¹

Resposta ACR	Timepoint	Tratamento	n/n'	(%)	Diferença Estimada em Proporções	IC de 95% (%)
ACR20 ^a	Semana 24	HADLIMA® (N=239)	173/239	(72,4)	0,1%	[-7,83%, 8,13%]
		Humira® UE (N=237)	171/237	(72,2)		
ACR50 ^a	Semana 24	HADLIMA® (N=239)	91/239	(38,1)	-2,0%	[-10,69%, 6,75%]
		Humira® UE (N=237)	94/237	(39,7)		
ACR70 ^a	Semana 24	HADLIMA® (N=239)	46/239	(19,2)	-1,3%	[-8,41%, 5,80%]
		Humira® UE (N=237)	48/237	(20,3)		

N = número de pacientes no conjunto de acordo com o Protocolo; n = número de responsivos; n' = número de pacientes com uma avaliação; ACR20 = critérios de resposta de 20% do *American College of Rheumatology*; ACR50 = critérios de resposta de 50% do *American College of Rheumatology*; ACR70 = critérios de resposta de 70% do *American College of Rheumatology*; IC = intervalo de confiança

A análise não paramétrica com base em randomização de covariância foi utilizada com região como um fator de estratificação e valor de proteína C-reativa basal (PCR) como uma covariada.

^a Conjunto de acordo com Protocolo 1 (PPS1) = este conjunto consistiu em todos os pacientes do conjunto de análise completa (FAS) que concluíram a visita da Semana 24 e tiveram uma aderência (até a Semana 24) dentro da variação de 80-120% do número esperado das administrações de produto em investigação (PI) e a soma esperada de doses de MTX sem quaisquer desvios de protocolo (DPs) importantes que tivessem impacto na avaliação de eficácia. O PPS1 é o conjunto de análise principal. DPs importantes que levaram à exclusão desse

conjunto foram pré-especificados antes da retirada do caráter cego dos códigos de tratamento sublinhado = *endpoint* de eficácia primário

Na Semana 24, 254 pacientes administrando Humira® UE foram randomizados novamente a continuarem em Humira® UE 40 mg (Humira® UE/Humira® UE) ou serem transferidos a HADLIMA® 40 mg (Humira® UE/HADLIMA®) a cada 15 dias até a Semana 50. Pacientes administrando HADLIMA® 40 mg continuaram a receber HADLIMA® 40 mg (HADLIMA®/HADLIMA®) até a Semana 50. 129 pacientes continuaram a serem expostos a pelo menos uma dose de Humira® UE e 125 pacientes foram expostos a pelo menos uma dose de HADLIMA® após a transferência do tratamento de Humira® UE.² A análise de taxa de resposta ACR 20, ACR50, ACR70 na Semana 52 é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Análise Primária de Taxa de Resposta ACR20, ACR50 e ACR70 no Conjunto de acordo com o Protocolo na Semana 52, Estudo SB5-G31-AR)

Resposta ACR	Timepoint	Tratamento	n/n'	(%)
ACR20 ^a	Semana 52	HADLIMA® (N=212)	163/212	(76,9)
		Humira®/Humira® (N=111)	79/111	(71,2)
		Humira®/HADLIMA® (N=106)	86/106	(81,1)
		Humira® geral (N=217)	165/217	(76,0)
ACR50 ^a	Semana 52	HADLIMA® (N=212)	104/212	(49,1)
		Humira®/Humira® (N=111)	57/111	(51,4)
		Humira®/HADLIMA® (N=106)	57/106	(53,8)
		Humira® geral (N=217)	114/217	(52,5)
ACR70 ^a	Semana 52	HADLIMA® (N=212)	66/212	(31,1)
		Humira®/Humira® (N=111)	34/111	(30,6)
		Humira®/HADLIMA® (N=106)	28/106	(26,4)
		Humira® geral (N=217)	62/217	(28,6)

N = número de pacientes no conjunto de acordo com o Protocolo; n = número de responsivos; n' = número de pacientes com uma avaliação; ACR20 = critérios de resposta de 20% do *American College of Rheumatology*; ACR50 = critérios de resposta de 50% do *American College of Rheumatology*; ACR70 = critérios de resposta de 70% do *American College of Rheumatology*; IC = intervalo de confiança

A análise de covariância com base em randomização, não paramétrica foi utilizada com região como um fator de estratificação e valor de proteína C-reativa basal (PCR) como uma covariada.

^a Conjunto de acordo com Protocolo 2 (PPS2) = esse conjunto consistiu em todos os pacientes de FAS que concluíram a visita da Semana 52 e tiveram uma aderência (até a Semana 52) dentro da variação de 80-120% do número esperado de administrações de PI e a soma esperada de doses de MTX sem quaisquer DPs importantes que tiveram um impacto na avaliação de eficácia incluindo desvio dos critérios de inclusão/exclusão e tendo administrado medicação concomitante proibida e não do grupo de tratamento atribuído.

A comparabilidade de HADLIMA® e Humira® UE foi adicionalmente demonstrada em outros *endpoints* de eficácia. A alteração média na pontuação de DAS28 do valor basal na Semana 24 foi comparável entre os grupos de tratamento de HADLIMA® e Humira® UE (Tabela 3). A diferença de tratamento nas Médias de LS e seu IC de 95% para DAS28 na Semana 24 foi -0,04 [-0,26, 0,17]. Uma vez que os ICs de 95% estavam contidos dentro da margem de equivalência predefinida de [-0,6, 0,6], a alteração média na pontuação de DAS28 foi semelhante entre os grupos de tratamento de HADLIMA® e Humira® UE na Semana 24.¹ A alteração média em DAS28 e mTSS desde o valor basal na Semana 52 foi semelhante entre os grupos de tratamento HADLIMA®, Humira® geral, Humira®/HADLIMA® e Humira®/Humira® (Tabela 3).²

A análise de alteração na pontuação DAS28 desde o valor basal e mTSS na Semana 24 e Semana 52 é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados dos Outros Endpoints de Eficácia Secundários (Conjunto de análise completa, Estudo SB5-G31-AR) ^{1, 2}

Parâmetro	Time-point	Tratamento	n	Alteração desde o Valor Basal	Diferença em Médias de LS	IC de 95%
Alteração em DAS28 ^a	Semana 24	HADLIMA [®] 40 mg (N=269)	255	-2,74	-0,04	[-0,26, 0,17]
		Humira [®] 40 mg (N=273)	257	-2,68		
	Semana 52	HADLIMA [®] 40 mg (N=269)	247	-3,05	-0,10	[-0,38, 0,18]
		Humira [®] /Humira [®] 40 mg (N=129)	124	-2,92		
		Humira [®] /HADLIMA [®] 40 mg (N=125)	118	-3,02	-0,08	[-0,40, 0,24]
		Humira [®] /Humira [®] 40 mg (N=129)	124	-2,92		
		HADLIMA [®] 40 mg (N=269)	247	-3,05	-0,06	[-0,29, 0,16]
Humira [®] geral ^c 40 mg (N=273)	242	-2,97				
mTSS ^b	Semana 52	HADLIMA [®] 40 mg (N=269)	241	0,17	-0,31	[-0,843, 0,224]
		Humira [®] /Humira [®] 40 mg (N=129)	124	0,50		
		Humira [®] /HADLIMA [®] 40 mg (N=125)	114	0,25	-0,22	[-0,883, 0,435]
		Humira [®] /Humira [®] 40 mg (N=129)	124	0,50		
	HADLIMA [®] 40 mg (N=269)	241	0,17	-0,20	[-0,655, 0,247]	
	Humira [®] geral ^c 40 mg (N=273)	238	0,38			

^a DAS28: Pontuação de Atividade de Doença com base em contagem de 18 articulações

^a mTSS: Alteração desde o valor basal na Pontuação Total de Sharp modificada

^c Humira[®] Geral: todos os pacientes que foram randomizados no grupo de tratamento de Humira[®] na Semana 0, independentemente de seu tratamento atribuído na Semana 24.

Para alteração em DAS28, equivalência de HADLIMA[®] e Humira[®] foi declarada se o intervalo de confiança (IC) de 95% bilateral da diferença das duas proporções for inteiramente contido dentro da margem de [-0,6 a 0,6].

IC: intervalo de confiança; N: número de pacientes no conjunto de análise completa (consistiu em todos os pacientes que foram randomizados na visita de randomização); n: número de pacientes com resultados de avaliação disponíveis;

Alteração em mTSS na Semana 52 foi analisada utilizando uma análise de modelo de covariância com o grupo de tratamento e região como fatores e valor de mTSS basal como covariada.

Conjunto de análise completa (FAS): este conjunto consistiu em todos os pacientes que foram

randomizados na visita de Randomização. Seguindo o princípio de intenção de tratamento, pacientes que receberam o PI errado foram analisados, de acordo com o tratamento ao qual foram atribuídos na randomização. Entretanto, pacientes que não se qualificaram para randomização e foram randomizados de maneira inadvertida ao estudo foram excluídos do FAS, contanto que esses pacientes não tenham recebido PI durante essa fase do estudo.

Resposta Radiográfica

No estudo SB5-G31-AR, a alteração na pontuação total de sharp modificada (pontuação de erosão de articulação mais pontuação de estreitamento de espaço de articulação) foi analisada utilizando ANCOVA.

Um resumo estatístico de avaliação de dano de articulação estrutural por visita e grupo de tratamento e os resultados para as alterações do valor basal em mTSS na Semana 52 dentre os que concluíram é comparável entre HADLIMA® e Humira®. A apresentação gráfica da distribuição cumulativa da alteração em mTSS é apresentada na Figura 1.

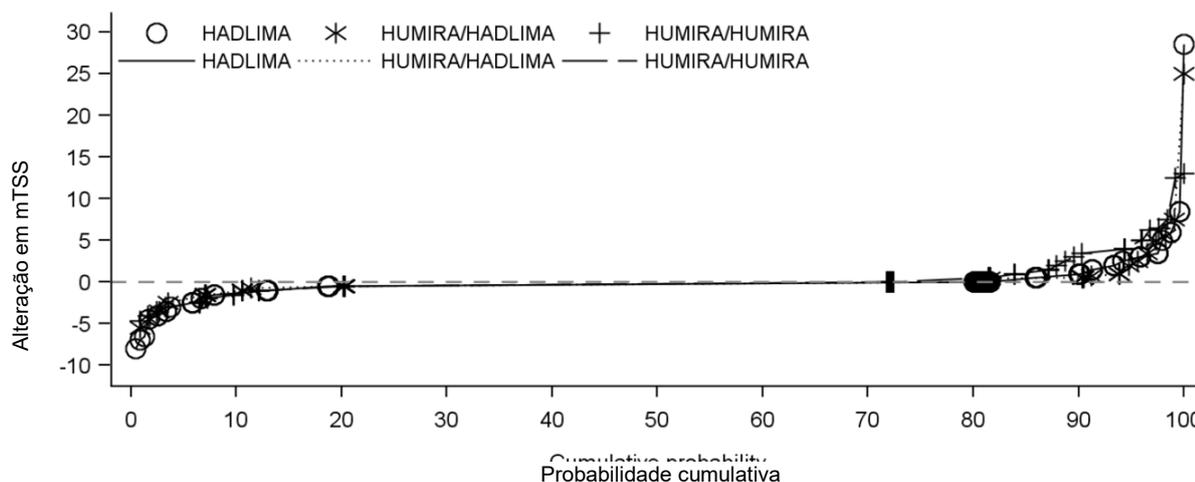


Figura 1. Probabilidade Cumulativa da Alteração em mTSS (Conjunto de análise completa, Estudo SB5-G31-AR) ²

Conjunto de análise completa (FAS): esse conjunto consistiu em todos os pacientes que foram randomizados na visita de Randomização. Seguindo o princípio de intenção de tratamento, os pacientes que receberam o PI errado foram analisados de acordo com o tratamento ao qual foram atribuídos na randomização. Entretanto, pacientes que não se qualificaram para randomização e foram randomizados de maneira inadvertida ao estudo foram excluídos do FAS, contanto que esses pacientes não tenham recebido PI durante essa fase do estudo.

Adultos

- Artrite reumatoide

O 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 adalimumabe foram avaliados em cinco estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados.⁴⁻⁸

O estudo I (ARMADA)¹ 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 ≥ 6 e articulações doloridas ≥ 9 e com AR diagnosticada

de acordo com o critério ACR. Os pacientes receberam placebo ou 20, 40 ou 80 mg de adalimumabe a cada 2 semanas, por 24 semanas, por via subcutânea (SC).

O estudo II (DE011)⁵ 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 ≥ 10 e articulações doloridas ≥ 12 e também diagnosticados de acordo com o critério ACR. Os pacientes foram divididos em 5 grupos: placebo semanal, adalimumabe 20 mg + placebo semanal, adalimumabe 40 mg + placebo semanal, adalimumabe 20 mg + placebo a cada 2 semanas, 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)⁶ 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: injeções de placebo semanalmente, injeções de adalimumabe 20 mg semanalmente e injeções de adalimumabe 40 mg a cada duas semanas + placebo nas semanas alternadas. 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 adalimumabe 40 mg/metotrexato a cada 2 semanas, por via SC, por até 10 anos.⁹

O estudo IV (STAR)⁷ 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 adalimumabe 40 mg ou placebo, por via SC, a cada 2 semanas, por 24 semanas.

O estudo V (PREMIER)⁸ 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 adalimumabe 40 mg + metotrexato a cada 2 semanas, adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas e monoterapia com metotrexato, por 104 semanas. Todos os tratamentos foram por via SC. Após a conclusão das primeiras 104 semanas de tratamento, 497 pacientes foram inscritos em uma fase de extensão aberta, na qual 40 mg de adalimumabe foram administrados a cada 15 dias por até 10 anos.

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 4. Respostas ACR nos estudos clínicos controlados por placebo (porcentagem de pacientes)⁴⁻⁶

Respostas	Estudo I ^{a*4}		Estudo II ^{a*5}		Estudo III ^{a*8}	
	Placebo + MTX ^c N=60	Adalimumabe ^b + MTX ^c N=63	Placebo N=110	Adalimumabe ^b N=113	Placebo + MTX ^c N=200	Adalimumabe ^b + MTX ^c N=207
ACR 20						
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46%	29,5%	63,3%
12 meses	ND	ND	ND	ND	24%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

^aEstudo I = 24 semanas, Estudo II = 26 semanas, Estudo III = 24 e 52 semanas

^b40mg de adalimumabe a cada 2 semanas

^cMTX = metotrexato

*p < 0,01, adalimumabe *versus* placebo

ND = Não disponível

No estudo IV, a resposta ACR 20 dos pacientes tratados com adalimumabe foi significativamente melhor do que os pacientes tratados com placebo (p<0,001).⁷

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^{4,6,7} ou 26 semanas⁵, quando comparados ao placebo. No estudo III, estas melhoras foram mantidas ao longo de 52 semanas.⁶

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 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 60.⁹

Nos estudos I-V, os pacientes tratados com 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.⁴⁻⁸

No estudo V, o tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato, em pacientes com artrite reumatoide inicial, levou a respostas ACR maiores e mais rápidas do que as monoterapias com adalimumabe ou metotrexato, na semana 52, mantidas na semana 104 (Tabela 5).

Tabela 5. Respostas ACR no estudo V.⁸

Respostas	MTX N=257	Adalimumabe N=274	Adalimumabe + MTX N=268	p ^a	p ^b	p ^c
ACR 20						

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
ACR 50						
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
ACR 70						
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

^a valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^b valor de p da comparação entre monoterapia com adalimumabe e tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^c valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com adalimumabe (teste U de Mann-Whitney).

Na fase de extensão aberta do estudo V(PREMIER)⁸ de AR, as taxas de resposta ACR foram mantidas quando seguidas por até 10 anos. Dos 542 pacientes que foram randomizados para o tratamento com adalimumabe 40 mg a cada 15 dias, 170 pacientes continuaram com o tratamento com adalimumabe 40 mg a cada 15 dias por 10 anos. Dentre esses, 154 pacientes (90,6%) apresentaram resposta ACR 20; 127 pacientes (74,7%) tiveram resposta ACR50; e 102 pacientes (60,0%) apresentaram resposta ACR 70.

Na semana 52, 42,9% dos pacientes que receberam o tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 - CRP <2,6), comparados a 20,6% dos pacientes que receberam monoterapia com metotrexato e 23,4% dos que receberam monoterapia com adalimumabe. O tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato foi superior às monoterapias com metotrexato e adalimumabe (ambos p<0,001) em atingir baixa atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide recentemente diagnosticada de moderada a grave intensidade. Dos 342 pacientes originalmente randomizados para a terapia com adalimumabe ou a terapia combinada de adalimumabe com metotrexato que entraram no estudo de extensão aberto, 171 pacientes completaram 10 anos de tratamento com adalimumabe. Dentre esses, 109 pacientes (63,7%) foram reportador por apresentar remissão aos 10 anos de tratamento.

Progressão radiográfica

No estudo III, no qual os pacientes tratados com 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 estreitamento dos espaços articulares). Os pacientes tratados com adalimumabe e metotrexato apresentaram significativamente menos progressão radiográfica do que os pacientes tratados apenas com metotrexato, após 6 e 12 meses (Tabela 6).⁶

Tabela 6. Mudanças médias nos escores de Sharp em 12 meses (estudo III)⁶

	Placebo + MTX	Adalimumabe + MTX 40 mg	IC 95%	P
Escore de Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4 - 3,8)	<0,001

Escore de erosão	1,6	0,0	1,6 (0,9 - 2,2)	<0,001
Escore de estreitamento dos espaços articulares	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 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.⁹

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 7.

Tabela 7. Mudanças médias nos escores de Sharp na semana 52 (estudo V)⁸

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

^a valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^b valor de p da comparação entre monoterapia com adalimumabe e tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^c valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com 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 adalimumabe mais metotrexato (63,8% e 61,2%, respectivamente), quando comparado ao grupo que recebeu monoterapia com 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).⁸

Na extensão aberta do estudo V(PREMIER)⁸ de AR, a variação média da linha de base no Ano 10 na Pontuação Total Sharp modificada foi de 10,8; 9,2 e 3,9 em pacientes originalmente

randomizados para monoterapia com metotrexato, adalimumabe em monoterapia e terapia combinada com adalimumabe e metotrexato, respectivamente. As proporções correspondentes de pacientes sem progressão radiográfica foram 31,3%, 23,7% e 36,7%, respectivamente.

Qualidade de vida e função física

Qualidade de vida e função física foram avaliados pelo HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), em todos os estudos de adalimumabe, com placebo como comparador, sendo uma medida de desfecho co-primária no estudo III. Todos os grupos tratados com 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 adalimumabe e metotrexato, quando comparada aos grupos tratados com monoterapia com adalimumabe e metotrexato ($p < 0,001$).⁴⁻⁷

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.^{4,6,8} 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.⁶

Dentre os 250 pacientes que completaram o estudo de extensão aberto, as melhorias na função física foram mantidas durante 10 anos de tratamento.

- Artrite Psoriásica

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.¹⁰ No estudo II, 100 pacientes com resposta inadequada a DMARDs foram observados por 12 semanas.¹¹ Os pacientes de ambos os estudos puderam entrar em uma fase aberta, onde todos receberam adalimumabe 40 mg SC a cada 2 semanas, por até 144 semanas.^{12,13}

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 8).

Tabela 8. Respostas ACR nos estudos controlados por placebo de adalimumabe para artrite psoriásica¹⁰

Respostas	Estudo I ¹⁰		Estudo II ¹¹	
	Placebo N=162	Adalimumabe N=151	Placebo N=49	Adalimumabe N=51
ACR 20				
Semana 12	14%	58%*	16%	39%**
Semana 24	15%	57%*	ND	ND
ACR 50				
Semana 12	4%	36%*	2%	25%*
Semana 24	6%	39%*	ND	ND
ACR 70				
Semana 12	1%	20%*	0%	14%**
Semana 24	1%	23%*	ND	ND

ND = não disponível

* $p < 0,001$ para todas as comparações entre adalimumabe e placebo

**p<0,05 para todas as comparações entre adalimumabe e placebo

As respostas ACR foram mantidas na fase de extensão aberta por até 136 semanas.¹² 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)¹⁰ e semana 48 (fase aberta).¹³ Um escore de Sharp modificado (mTSS), que incluiu as articulações interfalangianas distais, foi usado para medir a progressão radiográfica. O adalimumabe reduziu a taxa de progressão do dano articular periférico, quando comparado com o placebo (mudança média do mTSS = $0,8 \pm 2,42$ no grupo placebo na semana 24 comparado a $0,1 \pm 1,95$ no grupo tratado com adalimumabe na semana 48, $p < 0,001$).^{12,13} Nos pacientes tratados com 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.^{12,13}

Os pacientes tratados com adalimumabe demonstraram melhora significativa na função física, avaliada pelo HAQ e pelo SF-36 comparados aos pacientes que receberam placebo, na semana 24.¹⁰ A melhora da função física continuou durante a fase de extensão aberta até a semana 136.¹²

- Espondilite Anquilosante

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.¹⁴⁻¹⁶ O período cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, na qual os pacientes receberam apenas adalimumabe 40 mg SC a cada 2 semanas.¹⁷ No estudo I, com 315 pacientes, os resultados apresentaram melhora significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante nos pacientes tratados com adalimumabe, quando comparados aos tratados com placebo. Uma resposta significativa foi observada na semana 2, e mantida ao longo de 24 semanas (Tabela 9).¹⁴

Tabela 9. Respostas de eficácia em estudos controlados por placebo de adalimumabe para espondilite anquilosante 11

Resposta	Adalimumabe N=208*	Placebo N=107
ASAS 20^a		
Semana 2	42%*	16%
Semana 12	58%*	21%
Semana 24	51%*	19%
ASAS 50		
Semana 2	16%*	3%
Semana 12	38%*	10%
Semana 24	35%*	11%
ASAS 70		
Semana 2	7%**	0%
Semana 12	23%*	5%
Semana 24	24%*	8%
BASDAI 50^b		
Semana 2	20%*	4%
Semana 12	45%*	16%
Semana 24	42%*	15%

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

A melhora nas respostas ASAS e nos escores BASDAI foi mantida por até 2 anos.¹⁷

Pacientes tratados com adalimumabe apresentaram melhora significativamente maior nos escores de dor, fadiga e rigidez,¹⁸ 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 24.¹⁹ Tendências semelhantes (nem todas estatisticamente significantes) foram observadas no estudo II, realizado com 82 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa.^{15,16}

- Espondiloartrite Axial Não Radiográfica (Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA)

A segurança e eficácia de adalimumabe foram avaliadas em dois estudos randomizados, duplo cego controlados por placebo, em pacientes com espondiloartrite axial não-radiográfica (nr-axSpA). O estudo nr-axSpA I avaliou pacientes com nr-axSpA ativa. O estudo nr-axSpA II foi um estudo de descontinuação de tratamento em pacientes com nr-axSpA ativa que atingiram a remissão durante o tratamento aberto com adalimumabe.

Estudo n-axSpA I

No estudo nr-axSpA I, adalimumabe 40 mg a cada duas semanas foi avaliado em 185 pacientes por 12 semanas, em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em pacientes com nr-axSpA espondiloartrite axial ativa não radiográfica [média basal da atividade da doença (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) de 6,4 para pacientes tratados com adalimumabe e 6,5 para pacientes recebendo placebo] que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a ≥ 1 AINEs, ou que apresentam contraindicação a AINES. Os pacientes incluídos foram classificados de acordo com o critério ASAS de EpA axial, excluindo pacientes que satisfizeram os critérios de New York modificados para espondilite anquilosante e aqueles com psoríase ou artrite psoriásica. O objetivo primário foi a porcentagem de pacientes que alcançaram o critério de resposta ASAS40 na semana 12.²⁰

Trinta e três (18%) dos pacientes foram tratados concomitantemente com drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e 146 (79%) dos pacientes, com AINEs no baseline. O período duplo-cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, no qual, os pacientes receberam adalimumabe 40mg, por via subcutânea, a cada duas semanas por 144 semanas adicionais. A semana 12 mostrou uma melhora estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da nr-axSpA ativa em pacientes tratados com adalimumabe comparado com placebo tanto na população geral quanto em pacientes com Ressonância nuclear magnética (RNM) positivo ou PCR elevada (Tabela 10 e Tabela 11). Variáveis que demonstram uma redução dos sinais e sintomas da nr-axSpA ativa foram sustentadas ou continuaram a melhorar na semana 24 e na Semana 68 e foram mantidas até a Semana 156 (Tabela 10 e Tabela 11).²⁰⁻²²

Tabela 10. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I placebo-controlado de adalimumabe

Duplo-cego Resposta na semana 12	Placebo N=94	Adalimumabe N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissão Parcial	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1.0***
ASDAS Doença Inativa	4%	24%***

Duplo-cego Resposta na semana 12	Placebo N=94	Adalimumabe N=91
SF-36 PCS ^{d, f}	2,0 ^k	5,5**
HAQ-S ^{d,g}	-0,1	-0,3*
PCR-us ^{d,h,i}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^j RNM articulações sacroilíacas ^{d,k}	-0,6	-3,2**
SPARCC RNM coluna ^{d,l}	-0,2	-1,8**

a = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

b = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

c = Escore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

d = alteração média do *baseline*

e = n=91 no placebo e n=87 para adalimumabe

f = *Short Form-36 Health Status Survey™* Versão 2 pontuação de componente físico

g = *Health Assessment Questionnaire* modificado pela espondiloartropatias

h = Proteína C-Reativa ultra-sensível(mg/L)

i = n = 73 no placebo e n=70 para adalimumabe

j = *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

k = n = 84 no placebo e para adalimumabe

l = n = 82 no placebo e n = 85 para adalimumabe

m = n = 93

*** valor p < 0,001

** valor p < 0,01

* valor p < 0,05

= análises NRI para todos os *endpoints* categóricos, análise LOCF para HAQ-S e PCR-us e análise de casos observados para SF-36 e pontuação SPARCC RNM.

Tabela 11. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I placebo-controlado de adalimumabe para (População com RNM positivo e/ou PCR elevado) ^{20,22}

Duplo-cego Resposta na semana 12	Placebo N=73	Adalimumabe N=69
ASAS ^a 40	14%	41%***
ASAS 20	32%	59%***
ASAS 5/6	8%	35%***
ASAS Remissão Parcial	5%	19%*
BASDAI ^b 50	14%	39%***
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,2***
ASDAS Doença Inativa	4%	29%***
SF-36 PCS ^{d,f}	2,3 ^l	6,9***
HAQ-S ^{d,g}	-0,1	-0,3**
PCR-us ^{d,h,i}	-0,8	-6,5***
SPARCC ^j RNM articulações sacroilíacas ^{dk}	-0,9	-4,3**
SPARCC RNM coluna ^{d,l}	-0,5	-2,3**

a Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

b = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

c = Escore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

d = alteração média do *baseline*

e = n=72 no placebo e n=66 para adalimumabe f = *Short Form-36 Health Status Survey™*

Versão 2 pontuação de componente físico

g = *Health Assessment Questionnaire* modificado pela espondiloartropatias

h = Proteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)

i = n = 54 no placebo e n=50 para adalimumabe

j = *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

k = n = 64 no placebo e para adalimumabe

l = n = 62 no placebo e n = 65 para adalimumabe

m = n=72

*** valor p < 0,001

** valor p < 0,01

* valor p < 0,05

= análises NRI para todos os *endpoints* categóricos e análise de casos observados para HAQ-S, PCR-us, SF-36 e pontuação SPARCC RNM.

Tabela 12. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I aberto de extensão de adalimumabe

<i>Endpoint</i>	Semana 24 N=171	Semana 68 N=145	Semana 156 N=122
ASAS ^a 40	89 (52,0%)	97 (66,9%)	81 (66,4%)
ASAS 20	117 (68,4%)	116 (80,0%)	101 (82,8%)
ASAS 5/6	74 (43,3%)	72 (49,7%)	58 (47,5%)
ASAS remissão parcial	45 (26,5%) ^g	53 (36,6%)	52 (43,3%)
BASDAI ^b 50	86 (50,3%)	93 (64,8%)	85 (69,7%)
ASDAS ^{c,d}	-1,5 ^j	-1,8 ^k	-1,7 ^l
ASDAS Doença	60(35,3%) ^h	69 (47,6%)	55 (45,8%) ⁱ
SF-36 PCS ^{d,e}	7,2 ^m	9,6 ⁿ	10,5 ^o
HAQ-S ^{d,f}	-0,39	-0,47	-0,48
hs-CRP ^{d,g}	-4,6 ^p	-4,1 ^q	-3,3 ^r

a = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

b = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

c = Escore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

d = alteração média do *baseline*

e = *Short Form-36 Health Status Survey*TM Versão 2 pontuação de componente físico

f = *Health Assessment Questionnaire* modificado pela espondiloartropatias

g = Proteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)

h = n = 170

i = n = 120

j = n = 163

k = n = 140

l = n = 118

m = n = 177

n = n = 151, semana 52

on = 121

p = n = 131

q = n = 112

r = n = 97

= análise dos casos observados.

Tabela 13. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I aberto de extensão de adalimumabe para (População com RNM positivo e/ou PCR elevado)^{21,22}

<i>Endpoint</i>	Semana 24 N=133	Semana 68 N=111	Semana 156 N=97
ASAS ^a 40	70 (52,6%)	78 (69,6%)	67 (69,1%)
ASAS 20	96 (72,2%)	94 (83,9%)	83 (85,9%)
ASAS 5/6	61 (46,6%)	63 (56,3%)	49 (50,5%)
ASAS Remissão Parcial	37 (27,8%)	45 (40,2%)	45 (46,9%)

BASDAI ^b 50	68 (51,1%)	75 (67,0%)	70 (72,2%)
ASDAS ^{c,d}	-1,6 ⁱ	-1,9 ^j	-1,9 ^k
ASDAS Doença	48 (36,1%)	54 (48,2%)	45 (47,4%) ^l
SF-36 PCS ^{d,e}	7,7 ^m	10,5 ⁿ	11,5 ^o
HAQ-S ^{d,f}	-0,39	-0,48	-0,50
hs-CRP ^{d,g}	-6,0 ^p	-5,9 ^q	-4,2 ^r

a = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

b = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

c = Escore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

d = alteração média do *baseline*

e = *Short Form-36 Health Status Survey*™ Versão 2 pontuação de componente físico

f = *Health Assessment Questionnaire* modificado pela espondiloartropatias

g = Proteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)

h = n = 96

i = n = 129

j = n = 110

k = n = 93

l = n = 95

m = n = 138

n = n = 116, semana 52

o = n = 96 p = n = 97

q = n = 83

r = n = 75

= análise dos casos observados.

Inibição da inflamação

Foram mantidas melhoras significantes dos sinais da inflamação como medidos pelo hs- CRP e MRI para as articulações sacroilíacas e a coluna em pacientes tratados com adalimumabe durante a Semana 156 e Semana 104, respectivamente. SPARCC MRI para articulações sacroilíacas estavam disponíveis para 131 pacientes e SPARCCC MRI para coluna estavam disponíveis para 130 pacientes com uma alteração média do *baseline* de -3,8 e -1,4, respectivamente, na Semana 104.

Qualidade de vida e capacidade física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a capacidade física foram avaliadas através dos questionários HAQ-S e SF-36. O adalimumabe mostrou uma melhora estatisticamente significativa na nota total do HAQ-S e na pontuação do componente físico do SF-36 (PCS) do início até a semana 12 comparados com o placebo. Os resultados para SF-36 (PCS) e HAQ-S foram sustentados durante as Semanas 52, 68 e 156, respectivamente. ²⁰⁻²²

Estudo nr-axSpA II

673 pacientes com nr-axSpA ativa (atividade média base da doença [BASDAI] foi de 7,0) os quais tiveram uma resposta inadequada a ≥ 2 AINEs ou uma intolerância ou contraindicação para os AINEs incluídos no período de estudo aberto nr-axSpA II durante o qual receberam adalimumabe 40 mg a cada duas semanas durante 28 semanas. Esses pacientes também apresentaram evidência objetiva de inflamação nas articulações sacroilíacas ou coluna vertebral na ressonância magnética ou elevação da PCR (proteína C reativa). Os pacientes que alcançaram remissão sustentada durante pelo menos 12 semanas (N = 305) (ASDAS < 1,3 nas semanas 16, 20, 24 e 28) durante o período aberto foram então aleatorizados para receberem tratamento continuado com adalimumabe 40 mg a cada duas semanas (N = 152) ou placebo (N = 153) por um período adicional de 40 semanas em um período duplo-cego, controlado por placebo (duração total do estudo de 68 semanas). Pacientes que apresentaram *flare* da doença durante o período

duplo-cego foram autorizados a terapia de resgate adalimumabe 40 mg por pelo menos 12 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi à proporção de pacientes sem agravamento na Semana 68 do estudo. O agravamento foi definido como ASDAS $\geq 2,1$ em duas visitas consecutivas com quatro semanas de intervalo. Uma proporção maior de pacientes em uso de adalimumabe não apresentou agravamento da doença durante o período duplo-cego, quando comparados com os que receberam placebo (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (Figura 2).

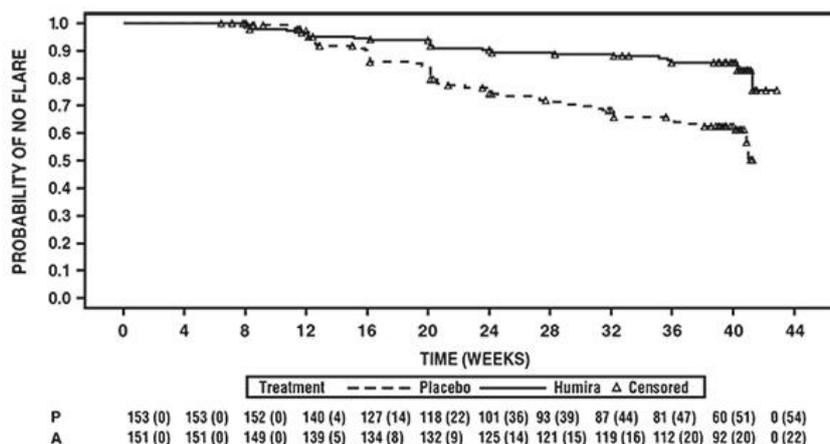


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier Resumindo o Tempo de Remissão no Estudo nr- axSpA II

Nota: P = Placebo (Número em Risco (*flared*)); A = adalimumabe (Número em risco (*flared*)).

Entre os 68 pacientes que apresentaram *flare* da doença no grupo alocado para descontinuação do tratamento, 65 completaram 12 semanas de terapia de resgate com adalimumabe, dos quais 37 (56,9%) haviam recuperado a remissão (ASDAS $< 1,3$) após 12 semanas de reinício do tratamento aberto.

Na Semana 68, os pacientes que receberam tratamento contínuo com adalimumabe apresentaram melhora estatisticamente significativa maior dos sinais e sintomas de nr-axSpA ativa em comparação com os pacientes alocados para descontinuação do tratamento durante o período duplo-cego do estudo (Tabela 14).

Tabela 14. Resposta à Eficácia no Período Controlado por Placebo para o Estudo nr- axSpA II

Duplo-cego	Placebo	Adalimumabe
Resposta na semana 68	N=153	N=152
ASAS ^{a,b} 20	47.1%	70.4%***
ASAS ^{a,b} 40	45.8%	65.8%***
ASAS ^a Remissão Parcial	26.8%	42.1%**
ASDAS ^c Doença Inativa	33.3%	57.2%***
Agravamento Parcial ^d	64.1%	40.8%***

a Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

b *Baseline* é definida como *baseline* aberta quando os pacientes tem doença ativa.

c Escore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

d Agravamento Parcial é definido com ASDAS ≥ 1.3 a < 2.1 em 2 visitas consecutivas.

*** valor $p < 0,001$

** valor $p < 0,01$

- Doença de Crohn

A segurança e a eficácia de 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 I²³ de DC (M02-403) e Estudo II²⁴ de DC (M04-691). No Estudo I²³ 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 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 II²⁴ de DC, 325 pacientes que tinham perdido resposta ou eram intolerantes ao infliximabe foram randomizados para receber ou 160 mg 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 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 I²³ de DC), ou terem perdido resposta ou terem sido intolerantes ao infliximabe (Estudo II²⁴ de DC) - Tabela 15.

Tabela 15. Indução de Remissão e Resposta Clínica nos Estudos I²⁰ e II²¹ de DC (Porcentagem de Pacientes)

	Estudo I de DC		Estudo II de DC	
	Placebo N=74	Adalimumabe 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumabe 160/80 mg N=159
Semana 4				
Remissão Clínica	12%	36%*	7%	21%*
Resposta Clínica (CDAI > 70)	34%	58%**	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 III²⁵ de DC (M02-404). No Estudo III²⁵ de DC, 854 pacientes receberam de forma aberta 80 mg de 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 III²⁵ 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 16. Os índices de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a um antagonista de TNF.

Tabela 16. Manutenção de Remissão e Resposta Clínica no Estudo III²⁵ de DC (Porcentagem de Pacientes)

	Placebo	40 mg adalimumabe em semanas	40 mg adalimumabe semanal
Semana 26	N=170	N=172	N=157

Remissão Clínica	17%	40%*	47%*
Resposta Clínica (CDAI \geq	28%	54%*	56%*
Semana 56	N=170	N=172	N=157
Remissão Clínica	12%	36%*	41%*
Resposta Clínica (CDAI \geq	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 adalimumabe vs placebo

Nos Estudos I²³ e II²⁴ 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 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 56²⁶.

No Estudo I²³, 117/276 pacientes com DC e 272/777 pacientes do Estudo II²⁴ e III²⁵ foram acompanhados por pelo menos 3 anos em terapia aberta com 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 adalimumabe na cicatrização da mucosa. 27,4% dos pacientes tratados com 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 adalimumabe na semana 52 contra 0% dos pacientes-placebo (p < 0,001)²⁷.

- Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa

A segurança e eficácia de múltiplas doses de 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 imunossupressores: 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, histoplasmoze, 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-I²⁸, 390 pacientes que nunca foram tratados com antagonistas de TNF foram randomizados para receber: placebo nas semanas 0 e 2 ou 160 mg de adalimumabe na semana 0 seguido por 80 mg na semana 2, ou 80 mg de adalimumabe na semana 0 seguido por 40 mg na semana 2. Depois da semana 2, pacientes que receberam adalimumabe nas semanas anteriores, receberam 40 mg de adalimumabe a cada 14 dias. A remissão clínica (definida como escore Mayo ≤ 2 sem subtotal > 1) foi avaliada na semana 8.

No estudo UC-II²⁹, 248 pacientes receberam 160 mg de 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 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 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 17 tanto para população total quanto para pacientes que tinham respondido na semana 8 de tratamento por escore total Mayo.

Tabela 17. Resposta, Remissão e Cicatrização de mucosa no estudo UC-II (Percentual de pacientes)

	Placebo	40 mg de adalimumabe em semanas alternadas	40 mg de adalimumabe em semanas alternadas
Semana 52	N=246	N=248	N=125
Resposta Clínica	18%	30%*	47%
Remissão Clínica	9%	17%*	29%
Cicatrização de	15%	25,0%*	41%
Remissão sem esteroides para ≥ 90	6% (N=140)	13%* (N=150)	20,0%
Semana 8 e 52			
Resposta sustentada	12%	24%*	-
Remissão sustentada	4%	8%*	-
Cicatrização da mucosa sustentada	<u>11%</u>	<u>19%*</u>	-

Remissão Clínica definida como escore Mayo ≤ 2 na ausência de subescore > 1 ;

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

* $p < 0,05$ para adalimumabe vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

** $p < 0,001$ para adalimumabe vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

a 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 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 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 adalimumabe, 74% (268/360) 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 adalimumabe comparado com placebo (p= 0,007).

- Psoríase em Placas

A segurança e eficácia de 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)* ≥ 12 ou ≥ 10) que eram candidatos à 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 adalimumabe também foram avaliadas em estudos duplo-cegos, randomizados, realizados em pacientes adultos com psoríase crônica em placas moderada a grave com acometimento das mãos e/ou pés que eram candidatos à terapia sistêmica³⁰.

O Estudo I³¹ de Psoríase (M03-656) avaliou 1212 pacientes durante três períodos de tratamento. No período A, os pacientes receberam placebo ou 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 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 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 II³² de Psoríase (M04-716) comparou a eficácia e segurança de 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 adalimumabe seguida por 40 mg em semanas alteradas (iniciando uma semana após a dose inicial) durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação de adalimumabe e MTX para além de 16 semanas de tratamento. 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 adalimumabe foi administrado por pelo menos mais 108 semanas.

Nos Estudo I³¹ e II³² 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 Tabela 18 e Tabela 19).

Tabela 18. Estudo I³¹ de Psoríase (REVEAL) Resultados de Eficácia na Semana 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumabe 40 mg esa N=814 n (%)
PASI ≥ 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20) ^b
PGA: Claro/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a a porcentagem de pacientes que atingiram resposta PASI 75 foi calculada como uma taxa centro ajustada.

^b p<0,001 Adalimumabe vs. Placebo

Tabela 19. Estudo II³² de Psoríase (CHAMPION) Resultados de Eficácia na Semana 16

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumabe 40 mg esa N=108 n (%)
PASI ≥ 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Claro/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p<0,001 Adalimumabe vs. placebo

^b p<0,001 Adalimumabe vs. MTX

^c p<0,01 Adalimumabe vs. placebo

^d p<0,05 Adalimumabe vs. MTX

Um total de 233 de pacientes que atingiram a resposta PASI 75 na semana 16 e na semana 33 receberam continuamente 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].

Em um estudo de extensão aberto, para pacientes que tiveram a frequência de dose aumentada de 40 mg a cada 14 dias para 40 mg semanal devido a uma resposta PASI abaixo de 50%, 26,4% (92/349) e 37,8% (132/349) dos pacientes atingiram uma resposta PASI 75 nas semanas 12 e 24, 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 I³³ e II³⁴) e MTX (Estudo II³⁴). No Estudo I³¹ também foram evidenciadas melhoras no componente físico e mental da pontuação do SF-36 de forma estatisticamente significativa, 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 III³⁰ de psoríase (REACH) comparou a eficácia e segurança de adalimumabe *versus* placebo em 72 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 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 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]).

O Estudo IV na Psoríase comparou a eficácia e segurança de adalimumabe *versus* placebo em 217 pacientes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os pacientes receberam uma dose inicial de 80 mg de adalimumabe seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo durante 26 semanas seguidas de um tratamento em fase aberta com adalimumabe durante mais 26 semanas.

Os pacientes do estudo tinham que ter psoríase em placas crônica de grau pelo menos moderado na escala PGA, comprometimento da unha de grau pelo menos moderado na Avaliação Médica Global da Psoríase Ungueal (PGA-F), um Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal Modificado (mNAPSI) para a unha-alvo ≥ 8 , e um envolvimento de BSA da pele de pelo menos 10% ou um envolvimento de BSA da pele de pelo menos 5% com uma pontuação mNAPSI total para todas as unhas ≥ 20 .

As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal Modificada (mNAPSI) e a Avaliação Médica Global de Psoríase Ungueal (PGA-F). Uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes no grupo adalimumabe atingiram pelo menos 75% de melhora na mNAPSI (mNAPSI 75) e uma PGA-F de "claro" ou "mínimo" com pelo menos 2 pontos de melhora em relação ao basal na Semana 26 quando comparado com placebo (veja a tabela a seguir). A melhora percentual no NAPSI foi estatística e significativamente maior em pacientes com adalimumabe quando comparados com placebo na Semana 16 (44,2% *vs.* 7,8%) e na Semana 26 (56,2% *vs* 11,5%).

Uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes no grupo de adalimumabe atingiram uma PGA-F de "claro" ou "mínimo" com pelo menos dois pontos de melhora a partir do *baseline* na Semana 26 quando comparado com placebo.

Neste estudo, adalimumabe demonstrou um tratamento benéfico para pacientes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento da pele (BSA $\geq 10\%$ E BSA $< 10\%$ e $\geq 5\%$) e uma melhora estatística e significativa em psoríase no couro cabeludo quando comparado com placebo.

Tabela 20. Resultados de Eficácia na Semana 26

<i>Endpoint</i>	Placebo N = 108	Adalimumabe 40 mg semanas alternadas N=109
\geq mNAPSI 75 (%)	3,4	46,6 ^a
PGA-F claro/ mínimo e ≥ 2 pontos de melhora em relação	6,9	48,9 ^a

<i>Endpoint</i>	Placebo N = 108	Adalimumabe 40 mg semanas alternadas N=109
ao basal (%)		

^a p < 0,001, adalimumabe vs. Placebo.

Os pacientes tratados com adalimumabe mostraram uma melhora no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), na Semana 26, a partir da linha de base, quando comparados com o placebo. Entre aqueles pacientes que continuaram recebendo o tratamento com adalimumabe até a Semana 52, as respostas mNAPSI 75 e PGA-F claro/ mínimo e > 2 pontos de melhora em relação ao basal foram mantidas.

Entre aqueles pacientes que continuaram recebendo o tratamento com adalimumabe até a Semana 52, 65,0 % atingiram resposta em mNAPSI 75 e 61,3% atingiram resposta em PGA-F claro/ mínimo e ≥ 2 pontos de melhora em relação ao basal.

- Hidradenite Supurativa

A segurança e eficácia de adalimumabe foi avaliada através de estudos duplo cego placebo-controlados, e um estudo aberto de extensão em pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) moderada a grave que foram intolerantes, contraindicados ou com uma resposta inadequada à terapia antibiótica sistêmica. Os pacientes nos estudos HS-I e HS-II tiveram Estágio de Hurley II ou III com no mínimo três abscessos ou nódulos inflamatórios.

O estudo HS-I (M11-313) avaliou 307 pacientes em dois períodos de tratamento. No Período A, os pacientes receberam placebo ou adalimumabe em uma dose inicial de 160 mg na Semana 0, 80 mg na Semana 2 e 40 mg a cada semana a partir da Semana 4 até a Semana 11. O uso concomitante de antibióticos não foi permitido durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, pacientes que receberam adalimumabe no Período A foram randomizados novamente no Período B para um dos três grupos de tratamento (40 mg de adalimumabe a cada semana, 40 mg de adalimumabe em semanas alternadas ou placebo da Semana 12 à Semana 35). Os pacientes que foram randomizados para o placebo no Período A foram designados a receber 40 mg de adalimumabe a cada semana no Período B.

O estudo HS-II (M11-810) avaliou 326 pacientes em dois períodos de tratamento. No Período A, pacientes receberam placebo ou adalimumabe em uma dose inicial de 160 mg na Semana 0, 80 mg na Semana 2 e 40 mg a cada semana a partir da Semana 4 até a Semana 11. 19,3% dos pacientes continuaram a terapia oral de base com antibióticos durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, pacientes que receberam adalimumabe no Período A foram randomizados novamente no Período B para um dos três grupos de tratamento (40 mg de adalimumabe a cada semana, 40 mg de adalimumabe em semanas alternadas ou placebo da Semana 12 à Semana 35). Os pacientes que foram randomizados para o placebo no Período A foram designados a receber placebo no Período B.

Os pacientes que participaram dos estudos HS-I e HS-II foram elegíveis para se inscreverem em um estudo aberto de extensão no qual 40 mg de adalimumabe foi administrado a cada semana. A exposição média em toda a população de adalimumabe foi de 762 dias. Ao longo dos três estudos, os pacientes realizaram diariamente uma lavagem com antisséptico tópico.

Resposta Clínica

A resposta clínica das lesões inflamatórias foi avaliada utilizando a Resposta Clínica de Hidradenite Supurativa (HiSCR: pelo menos uma redução de 50% na contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios com nenhum aumento na contagem de abscessos e nenhum

aumento na contagem de fístulas com relação ao *baseline*). A redução da dor na pele relacionada com a HS foi avaliada em pacientes que entraram no estudo com uma pontuação inicial de 03 ou mais utilizando uma Escala de Classificação Numérica de 11 pontos.

Na Semana 12, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com adalimumabe *versus* o placebo alcançaram a HiSCR. Na Semana 12, uma proporção significativamente maior de pacientes no Estudo HS-II experimentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele relacionada com a HS (veja tabela a seguir). Os pacientes tratados com adalimumabe apresentaram redução significativa no risco de agravamento da doença durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Tabela 21. Resultados de Eficácia na Semana 12 nos Estudos HS-I e HS-II

Desfecho	Estudo HS-I		Estudo HS-II	
	Placebo	40 mg de adalimumabe semanalmente	Placebo	40 mg de adalimumabe semanalmente
Resposta Clínica de Hidradenite	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Redução da dor > 30% ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

*P < 0,05, ***P < 0,001 para adalimumabe vs. Placebo

^a Entre todos os pacientes randomizados

^b Entre os pacientes com *baseline* de avaliação de dor na pele relacionada a HS ≥ 3 , baseado na Escala de Classificação Numérica de 0-10 onde 0 = sem dor cutânea e 10 = a pior dor cutânea imaginável.

Entre os pacientes que foram randomizados para adalimumabe com dose semanal contínua, a taxa de HiSCR global da Semana 12 foi mantida até a Semana 96. O tratamento à longo prazo com adalimumabe 40 mg semanalmente por 96 semanas identificou novos achados de segurança.

Melhorias mais significativas na Semana 12 do *baseline* comparado com o placebo foram demonstrados em: qualidade de vida relacionado à saúde específica da pele, medida pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI; Estudos HS-I e HS-II); a satisfação global do paciente com o tratamento medida pelo Questionário de Satisfação do Tratamento com o Medicamento (TSQM; Estudos HS-I e HS-II) e a saúde física, conforme medida pelo resumo do componente físico SF-36 (Estudo HS-I).

- Uveíte

A segurança e eficácia de adalimumabe foram avaliadas em pacientes adultos com uveíte não infecciosa intermediária, posterior e pan-uveíte (também conhecida como uveíte não infecciosa que afeta o segmento posterior), excluindo os pacientes com uveíte anterior isolada, em dois estudos randomizados, duplo cegos, placebo-controlados (Estudo UV I (M10-877) e Estudo UV II (M10-880)). Os pacientes receberam placebo ou adalimumabe em uma dose inicial de 80 mg seguidos de 40 mg a cada duas semanas iniciando-se na semana seguinte à dose inicial. Foram permitidas doses concomitantes estáveis de imunossupressores não biológicos. O desfecho primário de eficácia em ambos os estudos foi o tempo para a falha do tratamento. Seguindo o controle inicial da doença, um prolongamento no tempo para a falha do tratamento resultará na redução do risco de reaparecimento da inflamação, inflamação e perda de visão.

A falha do tratamento foi definida por um resultado multi-componente baseado em novas lesões

ativas inflamatórias (coreorretinite), grau celular da câmara anterior (AC), grau de turvação vítrea (VH) e melhor correção da acuidade visual (BCVA).

O Estudo UV I avaliou 217 pacientes com uveíte ativa, apesar do tratamento com corticóides (prednisona oral com dose de 10 a 60 mg/dia). Todos os pacientes receberam uma dose padronizada de 60 mg/dia de prednisona no início do estudo seguidos por uma programação de redução obrigatória, até a completa descontinuação do corticoide na Semana 15.

O Estudo UV II avaliou 226 pacientes com uveíte inativa que exigiam tratamento crônico com corticóides (prednisona oral de 10 a 35 mg/dia) no *baseline* para controle da sua doença. Os pacientes foram submetidos posteriormente a uma programação de redução obrigatória até a completa descontinuação do corticoide na Semana 19.

Resposta Clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do risco de falha do tratamento em pacientes tratados com adalimumabe *versus* os pacientes que receberam placebo (veja Tabela 22). Os dois estudos demonstraram um efeito rápido e sustentado de adalimumabe na taxa de falha do tratamento *versus* placebo (veja Figura 3).

Tabela 22. Tempo para a Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II

Análise do tratamento	N	Falha N (%)	Média do tempo de falha (meses)	HR ^a	CI 95% para HR	valor p ^b
Tempo para Falha do Tratamento a partir da Semana 06 no Estudo UV I						
Análise Primária (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabe	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Tempo para Falha do Tratamento a partir da Semana 02 no Estudo UV II						
Análise Primária (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumabe	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Nota: A falha do tratamento a partir da Semana 06 (Estudo UV I), ou a partir da Semana 02 (Estudo UV II) foi considerada como um evento. Desistências devido a outras razões que não a falha do tratamento foram censuradas no momento da desistência.

^a HR (*hazard ratio*) de adalimumabe *vs* placebo de regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator

^b 2-side P value a partir do teste *log rank*

^c NE = não estimado. Menos da metade dos pacientes em situação de risco teve um evento.

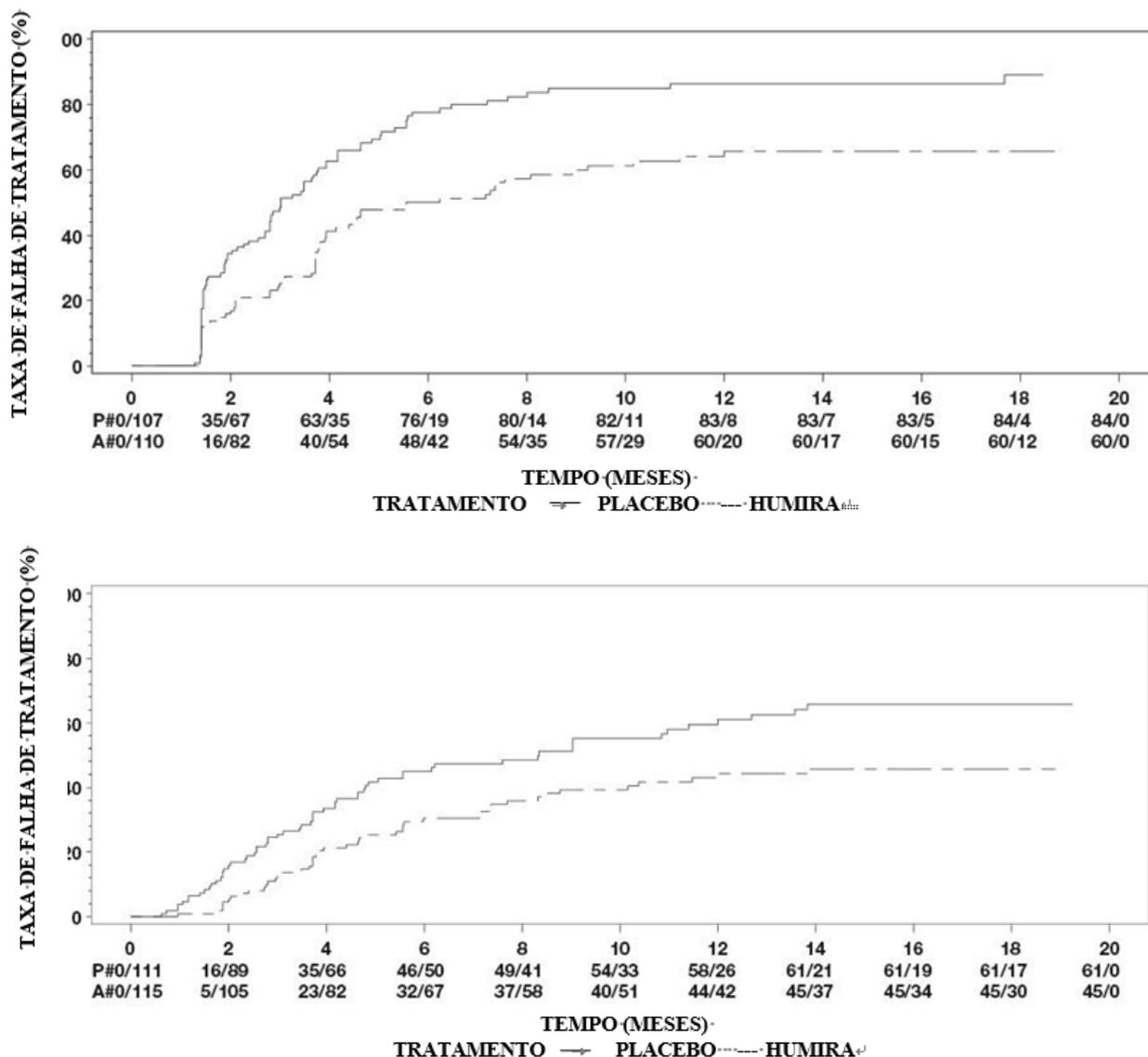


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo para a falha do tratamento a partir da Semana 06 (Estudo UV I) ou a partir da Semana 02 (Estudo UV II)

Em ambos os estudos, todos os componentes para o desfecho primário contribuíram acumulativamente para a diferença global entre os grupos adalimumabe e placebo (Tabela 23).

Tabela 23. Componentes de Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II

Componente de Tempo para Falha do	UV I			UV II		
	HR ^a	CI	Valor p ^b	HR ^a	CI	Valor p ^b
Novas Lesões Ativas	0,38	(0,21 - 0,69)	0,001	0,55	(0,26 - 1,15)	0,105
Grau celular da câmara anterior	0,51	(0,30 - 0,86)	0,01	0,7	(0,42 - 1,18)	0,18
Grau de turvação vítrea	0,32	(0,18 - 0,58)	< 0,001	0,79	(0,34 - 1,81)	0,569
Melhor Correção da Acuidade	0,56	(0,32 - 0,98)	0,04	0,33	(0,16 - 0,70)	0,002

Nota: A falha do tratamento a partir da Semana 06 (Estudo UV I), ou a partir da Semana 02 (Estudo UV II) foi considerada como um evento. Desistências devido a outras razões que não a

falha do tratamento foram censuradas no momento da desistência.

^a *HR (hazard ratio)* de adalimumabe vs placebo de regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator

^b *2-side P value* a partir do teste *log rank*

Adicionalmente, no Estudo UV I, uma diferença estatisticamente relevante a favor de adalimumabe *versus* o placebo foi observada para mudanças no grau celular de AC, grau de turvação vítrea e logMAR BCVA (média da alteração do melhor estado antes da Semana 06 até a visita final; Valores p: 0,011, < 0,001 e 0,003, respectivamente).

Dos 417 indivíduos incluídos na extensão sem controle a longo prazo dos Estudos UV I e UV II, 46 indivíduos foram considerados inelegíveis (por exemplo, desenvolveram complicações secundárias à retinopatia diabética, devido à cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise primária de eficácia. Dos 371 pacientes restantes, 276 pacientes avaliáveis atingiram 78 semanas de tratamento com tratamento aberto de adalimumabe. Com base na abordagem de dados observados, 222 (80,4%) estavam em quiescência (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC $\leq 0,5+$, grau VH $\leq 0,5+$) com dose concomitante de esteróides $\leq 7,5$ mg por dia e 184 (66,7%) estavam em quiescência livre de esteróides. O BCVA foi melhorado ou mantido (deterioração <5 letras) em 88,4% dos olhos na semana 78. Entre os pacientes que interromperam o estudo antes da semana 78, 11% interromperam devido a eventos adversos e 5% devido à resposta insuficiente ao tratamento com adalimumabe.

Qualidade de Vida

No Estudo UV I, o tratamento com adalimumabe resultou em manutenção das funções relacionadas à visão e a qualidade de vida relacionada à saúde, como medido pela NEI VFQ-25.

Pediátricos

- Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

A segurança e eficácia de adalimumabe foi avaliada em dois estudos (AIJp I e II) em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) ativa ou em curso, que tiveram uma variedade de tipos de início de AIJ (mais frequentemente poliartrite com fator reumatoide negativo ou positivo e oligoartrite estendida).

AIJp I

A segurança e eficácia de adalimumabe foram avaliadas em um estudo³⁷ multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, em 171 crianças (de 04 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 ($\leq 0,2$ mg/Kg/ dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI, todos os pacientes receberam 24 mg/m² até no máximo 40 mg de 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 24.

Tabela 24. 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
04 a 07 anos	31 (18,1)	10, 20 e 25 mg
08 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^o semana foram elegíveis para serem randomizados para a fase duplo-cego e receberam adalimumabe 24 mg/ m² 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 de $\geq 30\%$ 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 25. 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)	
Resultados de Eficácia				
Duplo-cego	Adalimumabe (n=38)	Placebo (n=37)	Adalimumabe (n=30)	Placebo (n=28)
Agravamento da doença até o final de 32 semanas ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Tempo médio para o agravamento da doença	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Entre aqueles que responderam até a 16^o semana (n = 144), a resposta pediátrica ACR 30/50/90 foi mantida por até seis anos na fase OLE em pacientes que receberam 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 adalimumabe e MTX comparados com adalimumabe isoladamente. 27 dos 171 pacientes (15,8%) apresentaram pelo menos um teste positivo para anticorpos anti-adalimumabe nas primeiras 48 semanas do estudo. A porcentagem foi de 5,9% (5/85) na população que recebeu MTX e de 25,6% (22/86) na população sem MTX. A taxa total

foi maior que aquela observada nos estudos em adultos com artrite reumatoide (RA). As concentrações médias de adalimumabe nos indivíduos anticorpos anti-adalimumabe positivos foi menor que nos negativos e declinaram a níveis negligenciáveis na maioria dos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos após a identificação da primeira amostra positiva. Isso pode ter tido impacto na eficácia do produto nessa população, pois a proporção de indivíduos que alcançaram resposta PedACR30 na semana 16 foi menor nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos (63,2% comparado a 86,8% nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe negativos). Isso também refletiu nos resultados da semana 48 (42,9% vs 64,8%). As taxas de descontinuação devido a eventos adversos, inclusive os graves, foram semelhantes nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos e negativos. Considerando estes resultados, 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.

AIJp II

A segurança e eficácia de adalimumabe foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico³⁸ com 32 crianças (2 a < 4 anos de idade ou com idade acima de 4 e peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa de intensidade moderada a grave. Os pacientes receberam 24 mg/m² de área de superfície corporal (ASC) de adalimumabe até um máximo de 20 mg a cada 14 dias em dose única por via subcutânea, por um período mínimo de 24 semanas. Durante o estudo, a maioria dos pacientes utilizaram metotrexato concomitantemente, com pouco reporte de uso de corticosteróides ou AINEs. Na Semana 12 e na Semana 24, a resposta ACR Pediátrica 30 foi de 93,5% e 90,0%, respectivamente, utilizando a abordagem dos dados observados. As proporções dos pacientes com ACR Pediátrica de 50/70/90 na Semana 12 e na Semana 24 foi de 90,3%/61,3%/38,7% e 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. Entre aqueles que responderam (ACR Pediátrica 30) na Semana 24 (n=27 dos 30 pacientes), a resposta ACR Pediátrica 30 foi mantida por até 60 semanas, na fase aberta do estudo, em pacientes que receberam adalimumabe durante este período de tempo. Em geral, 20 pacientes foram tratados durante 60 semanas ou mais.

- Artrite relacionada a Entesite

A segurança e eficácia de adalimumabe foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em 46 pacientes pediátricos (com 6 a 17 anos de idade) com artrite relacionada à entesite. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber cada um 24 mg/m² de área de superfície corporal (ASC) de adalimumabe até um máximo de 40 mg, ou placebo a cada 14 dias, durante 12 semanas. O período duplo-cego foi seguido por um período aberto (OL), durante o qual os pacientes receberam 24 mg/m² por ASC de adalimumabe até um máximo de 40 mg por via subcutânea a cada 14 dias por um período adicional de até 192 semanas. O *endpoint* primário foi definido pela alteração da porcentagem, do número de articulações ativas com artrite (inchaço não devido à deformidade ou articulações com perda de movimento somado à dor e/ou sensibilidade), até a Semana 12 a partir do *baseline*, que foi alcançada com a diminuição percentual média de -62,6% em pacientes no grupo O adalimumabe comparado a -11,6% em pacientes do grupo placebo. Melhora no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto do estudo até a semana 156. A maioria dos pacientes demonstraram melhora clínica nos *endpoints* secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações sensíveis (TJC), contagem de articulações inchadas (SJC), resposta pediátrica ACR 50 e resposta pediátrica ACR 70, mantendo-se essas melhorias durante o período OL até a Semana 156 do estudo.

- Doença de Crohn

Adalimumabe foi avaliado em um estudo clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico³⁹ desenhado para avaliar a eficácia e segurança na indução e no tratamento de manutenção com doses dependentes do peso corporal (< 40 kg ou ≥ 40 kg) em 192 pacientes pediátricos entre 06 e

17 (inclusive) anos, com doença de Crohn de intensidade moderada a grave classificada como PCDAI > 30 (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI*). Neste estudo, os pacientes tiveram que apresentar falha com a terapia convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) para Doença de Crohn. Além disso, os pacientes incluídos no estudo tiveram ou não tratamento prévio com infliximabe. Aqueles pacientes tratados previamente com infliximabe também deveriam apresentar perda de resposta prévia ou serem intolerantes ao infliximabe, no entanto aqueles que não apresentaram uma resposta inicial, foram excluídos do estudo.

Todos os pacientes receberam terapia de indução no braço aberto do estudo com dose baseada no peso corporal: 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2 para pacientes com peso ≥ 40 kg e, 80 mg e 40 mg respectivamente, para pacientes com peso < 40kg.

Na semana 4, os pacientes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal, no momento do regime de manutenção, com Dose Inferior ou Dose Padrão, conforme apresentado na tabela a seguir:

Tabela 26. Regimes de Manutenção

Peso do Paciente	Dose Inferior	Dose Padrão
< 40 kg	10 mg a cada 14 dias	20 mg a cada 14 dias
≥ 40 kg	20 mg a cada 14 dias	40 mg a cada 14 dias

Os pacientes incluídos no estudo puderam escalonar a dose em caso de não-resposta até a semana 12. O escalonamento de dose não foi permitido antes da semana 12 no estudo.

Resultados de Eficácia

O *endpoint* primário do estudo foi a remissão clínica na Semana 26, definida como PCDAI ≤ 10 . As taxas de remissão clínica e resposta clínica (definida como redução no PCDAI para no mínimo 15 pontos do *baseline*) são apresentadas na Tabela 25. Taxas de descontinuação de corticosteróides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Estudo de DC na Pediatria Remissão e Resposta Clínica por PCDAI (população ITT, NRI)

	Dose Padrão 40/20 mg a cada 14 dias N = 93	Dose Inferior 20/10 mg a cada 14 dias N = 95	Resultado geral N = 188	Valor p*
Semana 26				
Remissão Clínica	38,7%	28,4%	33,5%	0,075
Resposta Clínica	59,1%	48,4%	53,7%	0,073
Semana 52				
Remissão Clínica	33,3%	23,2%	28,2%	0,100
Resposta Clínica	41,9%	28,4%	35,1%	0,038

* valor p de comparação da Dose Padrão *versus* Dose Inferior

Para pacientes com PCDAI *Baseline* (Mediano) ≥ 40 (pacientes com doença de Crohn grave), a Dose Padrão foi mais efetiva do que a Dose Inferior na Semana 52 para a remissão clínica e resposta clínica (Tabela 28. Manutenção da Remissão e Resposta Clínica pelo PCDAI *Baseline* na

Semana 52 no Estudo de DC na Pediatria Tabela 28).

Tabela 28. Manutenção da Remissão e Resposta Clínica pelo PCDAI *Baseline* na Semana 52 no Estudo de DC na Pediatria

	PCDAI <i>Baseline</i> < 40 (Doença de Crohn Moderada)			PCDAI <i>Baseline</i> ≥ 40 (Doença de Crohn Grave)		
	Dose Padrão (40/20 mg a cada 14 dias N=39)	Dose Inferior (20/10 mg a cada 14 dias N=41)	Valor P	Dose Padrão (40/20 mg a cada 14 dias N=54)	Dose Inferior (20/10 mg a cada 14 dias N=54)	Valor p*
Remissão Clínica	35,9%	36,6%	0,949	31,5%	13,0%	0,021*
Resposta Clínica	46,2%	41,5%	0,673	38,9%	18,5%	0,019*

* valor p de comparação da Dose Padrão *versus* Dose Inferior pelo teste Chi-Square

Tabela 29. Estudo de DC Pediátrico – Descontinuação de Corticosteróides ou Imunomoduladores e Remissão das Fístulas

	Dose Padrão (40/20 mg a cada N=33)	Dose Inferior (20/10 mg a cada N=38)	Valor p ¹
Descontinuação de corticosteróides			
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de Imunomodulador²	N=60	N=57	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas³	N=15	N=21	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ valor de p para doses padronizadas *versus* dose baixa de comparação;

² A terapia imunossupressora apenas poderia ser descontinuada durante ou após a semana 26 a critério do investigador se o sujeito alcançar o critério de resposta clínica;

³ definido como um fechamento de todas as fístulas que estavam drenando no *baseline* durante pelo menos 2 visitas consecutivas após o *baseline*.

Aumentos estatisticamente significantes (melhoria) do *Baseline* até a Semana 26 e 52 no índice de massa corporal e na velocidade do crescimento foram observados em ambos os grupos de tratamento. Melhorias estatística e clinicamente significantes do *Baseline* foram também observadas em ambos os grupos de tratamento para os parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III).

Os pacientes do Estudo de doença de Crohn Pediátrico tiveram a opção de continuar em um estudo aberto de longo prazo de extensão. Após 05 anos de terapia com adalimumabe, 74% (37/50) dos pacientes continuaram a apresentar remissão clínica e 92% (46/50) dos pacientes continuaram a manter uma resposta clínica para PCDAI.

- Uveíte Pediátrica

A segurança e eficácia de adalimumabe foram avaliadas em um estudo controlado⁴⁰, randomizado, duplo-cego, realizado em 90 pacientes pediátricos de 02 a < 18 anos com uveíte não infecciosa anterior, associada à AIJ ativa, que foram refratários a pelo menos 12 semanas de

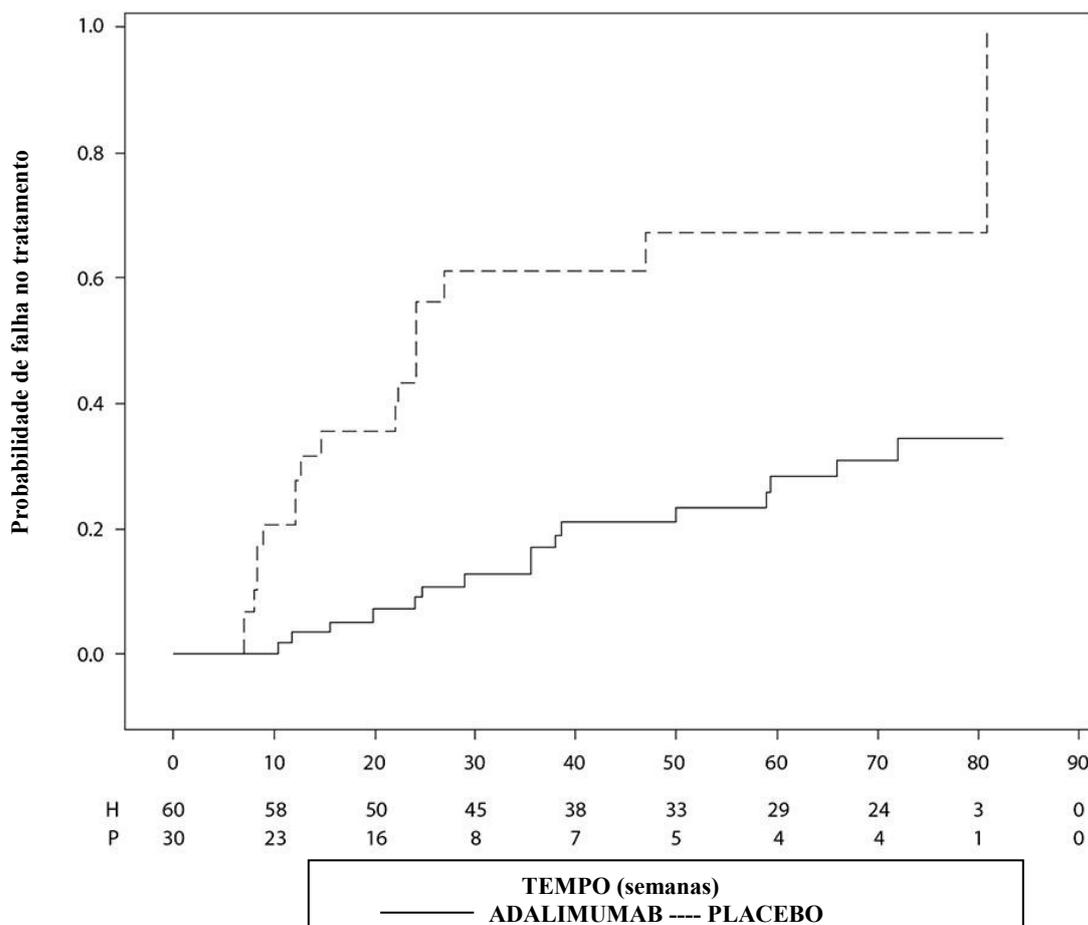
tratamento com metotrexato. Os pacientes receberam placebo ou 20 mg de adalimumabe (se < 30 kg) ou 40 mg de adalimumabe (se > 30 kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.

O desfecho primário foi o "tempo até falha do tratamento". Os critérios que determinaram a falha do tratamento foram a piora ou a ausência de melhora sustentada da inflamação ocular, ou melhora parcial com desenvolvimento de comorbidades oculares sustentadas, ou agravamento das comorbidades oculares, o uso de medicamentos concomitantes não permitidos e suspensão do tratamento por um longo período de tempo.

- Resposta Clínica

O adalimumabe retardou significativamente o tempo até a falha do tratamento, quando comparado com o placebo (veja **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, $p < 0,0001$ a partir do teste Log Rank). O tempo médio até a falha do tratamento foi de 24,1 semanas para os indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo médio até a falha do tratamento não foi calculável para os pacientes tratados com adalimumabe porque menos da metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. O adalimumabe diminuiu significativamente o risco de falha do tratamento em 75% em relação ao placebo, conforme demonstrado pela razão de risco (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo de falha do tratamento no estudo UV Pediátrico



IMUNOGENICIDADE

A formação de anticorpos anti-adalimumabe está associada ao aumento da depuração e redução da eficácia de adalimumabe. Não há aparente correlação entre a presença destes anticorpos e eventos adversos. Considerando que a análise da imunogenicidade é específica ao produto, a comparação das taxas de anticorpos com aqueles de outros medicamentos não é apropriada.

Adultos

Pacientes que participaram dos estudos I, II e III de artrite reumatoide foram testados para formação de anticorpos anti-adalimumabe em diversos pontos durante o período de 6 a 12 meses. Nos estudos pivotais, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 5,5% (58/1053) dos pacientes tratados com adalimumabe, em comparação com 0,5% (2/370) em pacientes que receberam placebo. Em pacientes que não fizeram uso concomitante de metotrexato, a incidência foi de 12,4% em comparação com 0,6% quando o adalimumabe foi utilizado em associação com metotrexato.

Em pacientes com artrite psoriásica, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 10% (38/376) de pacientes tratados com adalimumabe. Em pacientes que não fizeram uso concomitante de metotrexato, a incidência foi de 13,5% (24/178), em comparação com 7% (14/198) em pacientes que receberam adalimumabe em associação com metotrexato. Para pacientes com espondilite anquilosante, os anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 8,3% (17/204) dos pacientes sob terapia com adalimumabe. Pacientes que não receberam tratamento concomitante de metotrexato apresentaram incidência de 8,6% (16/185), em comparação com 5,3% (1/19) quando o metotrexato foi utilizado juntamente ao adalimumabe.

Em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 8/152 indivíduos (5,3%) que foram tratados continuamente com adalimumabe. Em pacientes com doença de Crohn, anticorpos antiadadimumabe foram identificados em 2,6% (7/26.9) dos pacientes tratados com adalimumabe, enquanto que nos pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos antiadadimumabe foi de 5,0%.

Em pacientes com psoríase, anticorpos antiadadimumabe foram identificados em 8,4% (77/920) dos pacientes tratados com adalimumabe sem uso concomitante de metotrexato. Em pacientes com psoríase em placas, sob uso prolongado de adalimumabe sem administração concomitante de metotrexato que participaram de estudo de retirada e retomada de tratamento, a taxa de anticorpos antiadadimumabe após a retomada da terapia foi de 2,3% e foi similar à taxa de 1,9% observada antes da retirada do tratamento.

Em pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave, anti-adalimumabe foram identificados em 10.1% (10/99) dos pacientes tratados com adalimumabe.

Em pacientes com uveíte não infecciosa, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 4,8% (12/249) dos pacientes tratados com adalimumabe.

Pediátricos

Em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idade entre 04 a 17 anos, foram identificados anticorpos antiadadimumabe em 16% dos pacientes tratados com adalimumabe. Em pacientes que não receberam metotrexato concomitantemente à terapia com adalimumabe, a incidência foi de 26% em comparação à incidência de 6% observada quando o adalimumabe foi utilizado juntamente ao metotrexato. Em pacientes com idade entre 02 a 04 anos ou com mais de 04 anos de idade e com peso abaixo de 15 kg, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 7% (1/15) dos pacientes e este único paciente também recebeu metotrexato concomitantemente ao tratamento com adalimumabe.

Em pacientes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos antiadalimumabe em pacientes tratados com adalimumabe foi de 3,3%.

Comparabilidade de HADLIMA® com Humira® - Imunogenicidade

Imunogenicidade (Indivíduo Hígido)

A imunogenicidade de HADLIMA®, Humira® UE e Humira® EUA foi avaliada em 189 indivíduos hígidos admitidos no Estudo SB5-G11-NHV (N=63 em cada grupo). Amostras de sangue foram coletadas para a determinação de ADA e anticorpos neutralizantes (NAb) à injeção de adalimumabe no Dia 1 (pré-dose), Dia 15 e Dia 71. A incidência de indivíduos com ADA pós-dose à injeção de adalimumabe e pós-NAb à injeção de adalimumabe em indivíduos com um resultado de ADA positivo ao longo do tempo foi comparável dentre os grupos de tratamento.³

Imunogenicidade (AR)

Amostras de sangue para a determinação de imunogenicidade foram coletadas na data basal e Semanas 4, 8, 16, 24, 32, 40 e 52. Até a Semana 24, a incidência de ADA e incidência de NAb foram comparáveis entre os grupos de tratamento de HADLIMA® e Humira®. Após a transição na Semana 24, a incidência de ADA e incidência de NAb foram geralmente comparáveis entre os grupos de tratamento HADLIMA® e Humira® geral, Humira®/HADLIMA® e Humira®/Humira®.

As incidências de ADAs e NAb a adalimumabe para o conjunto de segurança são apresentadas na Tabela 30.

Tabela 30. Incidência de Anticorpos Antidroga e Anticorpos neutralizantes a Adalimumabe (Conjunto de Segurança 1 e Conjunto de Segurança 2, Estudo SB5-G31-AR)^{2, 3}

<i>Timepoint</i>	Parâmetro	Resultado	HADLIMA®	Humira®		Total	
			40 mg	Geral	HADLIMA®		Humira®
			N=268	N=273	40 mg		40 mg
			n/n' (%)				
Semana 24	ADA	Positivo	67/256 (26,2)	67/257 (26,1)	35/125 (28,0)	31/127 (24,4)	134/513 (26,1)
	NAb	Positivo	32/67 (47,8)	32/67 (47,8)	15/35 (42,9)	17/31 (54,8)	64/134 (47,8)

<i>Timepoint</i>	Parâmetro	Resultado	HADLIMA [®]		Humira [®] 40 mg		Total	
			40 mg	Geral	HADLIMA [®] 40 mg	Humira [®] 40 mg		
			N=268	N=273	N=125 ^a	N=127 ^a		N=541
			n/n' (%)	n/n' (%)	n/n' (%)	n/n' (%)		n/n' (%)
Semana 24 geral ^b	ADA	Positivo	79/246 (32,1)	81/260 (31,2)	42/122 (34,4)	35/123 (28,5)	160/506 (31,6)	
Semana 52	ADA	Positivo	62/247 (25,9)	75/242 (31,0)	35/118 (29,7)	40/124 (32,3)	139/489 (28,4)	
	NAb	Positivo	32/64 (50,0)	41/75 (54,7)	18/35 (51,4)	23/40 (57,5)	73/139 (52,5)	
Semana 52 geral ^b	ADA	Positivo	88/246 (35,8)	97/260 (37,3)	47/122 (38,5)	46/123 (37,4)	185/506 (36,6)	
Após Semana 24 geral ^{c,d}	ADA	Positivo	9/160 (5,6)	16/167 (9,6)	5/80 (6,3)	11/87 (12,6)	25/327 (7,6)	
Semana 52 geral ^{b,c}	ADA	Positivo	85/236 (36,0)	93/245 (38,0)	47/122 (38,5)	46/123 (37,4)	178/481 (37,0)	

N = número de pacientes no Conjunto de Segurança 1 (todos os pacientes que receberam pelo menos 1 dose de PI durante o estudo);

n = número de pacientes com evento de interesse, n' = número de pacientes com resultado de avaliação disponível em relação a HADLIMA[®] em cada *Timepoint*

ADA = anticorpo antidroga, NAb = anticorpo neutralizante

^a Com base nos pacientes no Conjunto de Segurança 2 (todos os pacientes de SAF1 que receberam pelo menos 1 dose de PI após nova randomização na Semana 24);

Humira[®]/HADLIMA[®] e Humira[®]/Humira[®] não podem se adicionar a Humira[®] geral.

^b Resultados de ADA gerais foram determinados como 'Positivos' se o paciente tiver pelo menos 1 ADA-positivo até o *Timepoint* relevante dentre os pacientes com resultado ADA-negativo na Semana 0 e 'Negativo' se o paciente não tiver ADA-positivo até o *Timepoint* relevante.

^c Os valores foram do Conjunto de Segurança 2.

^d Após transição geral foram determinados como 'Positivos' se o paciente tiver pelo menos um ADA-positivo da Semana 32 a Semana 52 dentre os pacientes com o ADA-negativo geral na Semana 24 e 'Negativos' se o paciente não tiver ADA-positivo da Semana 32 a Semana 52 dentre os pacientes com o ADA-negativo geral na Semana 24.

As porcentagens tiveram base em n'.

Conjunto de Segurança 1 (SAF1): este conjunto consistiu em todos os pacientes que receberam pelo menos 1 dose de PI durante o estudo. Pacientes que receberam o PI errado foram analisados de acordo com o tratamento real recebido.

Conjunto de Segurança 2 (SAF2): este conjunto consistiu em todos os pacientes de SAF1 que receberam pelo menos 1 dose de PI após nova randomização na Semana 24. Esse conjunto foi analisado em relação aos dados após a nova randomização.

Referências Bibliográficas

COMPARABILIDADE DE HADLIMA[®] COM HUMIRA[®]

1. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jan; 70(1):40-48.

2. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jun;70(6):832-840. doi: 10.1002/art.40444. Epub 2018 Apr 24.

3. Shin D, Lee Y, Kim H, Körnicke T, Fuhr R. A randomized phase I comparative pharmacokinetic study comparing SB5 with reference adalimumab in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Dec; 42(6):672-678.

REUMATOLOGIA

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.* 2009 May;68(5):702-9.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2012;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201766.
21. Sieper J., van der Heijde D, Dougados M. et al. Sustained efficacy of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Week 68 results from Ability 1. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):248.
22. Dados de arquivo

DOENÇA DE CROHN ADULTO

23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.

27. 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

28. 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.

29. 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

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

UVEÍTE

35. Jaffe, Glenn J; Thorne, Jennifer E.; Scales David; et al. Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-dose Corticosteroids: the VISUAL-1 Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2015, Vol.56, 3115.

36. Nguyen QD, Kurup SK, Merrill P, Sheppard J, Van Calster J, Dick AD, Jaffe G, Mackensen F, Rosenbaum JT, Schlaen A, Camez A, Tari S, Kron M, Song A, Brezin A. Adalimumab in Patients with Inactive, Non-Infectious Uveitis Requiring Systemic Treatment [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10).

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR

37. 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

38. Daniel J., Kingsbury, Pierre Quartier, Vipin Arora, et al. Safety and Effectiveness Of Adalimumab In Children With Polyarticular juvenile Idiopathic Arthritis Aged 2 To < 4 Years Or >= 4 Years Weighing < 15 Kg.. *Arthritis & rheumatism*; [0004-3591] Volume: 65; Issue: Suppl. 10; Year: 2013; Pages: S117

DOENÇA DE CROHN PEDIÁTRICO

39. Hyams JS1, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):365- 74.

UVEÍTE PEDIÁTRICA

40. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *NEJM* 2017; 376;17:1637-46.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. O 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 (κ) de IgG1 humana. O adalimumabe liga-se com alta afinidade e alta especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotoxina (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.

O 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 $\mu\text{g/mL}$, valor que excede a EC50 (1 $\mu\text{g/mL}$), 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 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 adalimumabe pode reduzir a espessura da epiderme e infiltração de células inflamatórias. O aumento dos níveis de TNF são também encontrados nas lesões de hidradenite supurativa (HS). A relação entre estas atividades farmacodinâmicas e o mecanismo de ação de 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 IC₅₀ de 1-2 X 10⁻¹⁰ M).

Farmacodinâmica

Após o tratamento com 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 ou hidradenite supurativa, 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 adalimumabe geralmente apresentam melhora nesses parâmetros hematológicos de inflamação crônica.

Estimativas da EC₅₀ 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.

Comparabilidade de HADLIMA® com Humira® - Propriedades Farmacodinâmicas

As avaliações de comparabilidade de estudos *in vitro* de farmacodinâmica incluindo testes cegos e celulares, assim como estudo de eficácia *in vivo* utilizando um modelo de artrite em camundongo transgênico Tg197 demonstraram atividade farmacológica semelhante entre HADLIMA® e Humira®.

Os resultados dos testes *in vitro* incluindo testes cegos em receptores de TNF- α , C1q e Fc (Fc γ RIa, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa e FcRn), e outros testes celulares, como testes de apoptose, Citotoxicidade mediada por Célula Dependente de Anticorpo (ADCC) e Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC) demonstraram semelhança entre HADLIMA® e Humira®.

Um estudo *in vivo* utilizando um modelo de artrite em camundongo transgênico Tg197 foi realizado para avaliar a eficácia da droga em animais. Os resultados do estudo *in vivo* apresentaram um nível de inibição semelhante de pontuações artríticas e histopatológicas entre HADLIMA® e Humira® EUA, o que demonstrou um comportamento semelhante *in vivo*, especialmente, em relação ao mecanismo de ação de adalimumabe. Um estudo de toxicidade de dose repetida foi realizado para avaliar e demonstrar semelhança em perfis toxicológicos entre HADLIMA® e Humira® EUA em macacos *cynomolgus*. Os resultados apresentaram que HADLIMA® e Humira® EUA foram tolerados de maneira similar.

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.

Em pacientes com hidradenite supurativa, a dose de 160 mg de adalimumabe na semana 0 seguida por 80 mg na Semana 2 alcançou uma concentração sérica de adalimumabe de aproximadamente 7 a 8 mcg/ml na Semana 2 e na semana 4. A concentração média no estado de equilíbrio na Semana 12 para Semana 36 foi aproximadamente 8 a 10 mcg/ml durante o tratamento com adalimumabe 40 mg por semana.

Em pacientes com uveíte, uma dose de ataque de 80 mg de adalimumabe na Semana 0 seguidos de 40 mg em semanas alternadas, iniciando na Semana 01, resultou na concentração média no estado de equilíbrio de aproximadamente 8 a 10 mcg/mL.

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.

Após a administração subcutânea de 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas em pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica, a média (\pm DP) através da concentração no estado de equilíbrio na Semana 68 foi de $8,0 \pm 4,6$ μ g / mL.

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 adalimumabe a cada 14 dias.

Populações especiais

Geriatrics: 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.

Pediatrics: após a administração subcutânea de 24 mg/m² (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 da 20^o semana à 48^o semana) da concentração sérica de adalimumabe foi $5,6 \pm 5,6$ µg/mL (102% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato e $10,9 \pm 5,2$ 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.

Em pacientes com AIJ poliarticular com idade de 2 < 4 anos ou 4 anos pesando menos que 15 kg, após a administração subcutânea de 24 mg/m² a média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe foi $6,0 \pm 6,1$ µg/mL (101% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato e $7,9 \pm 5,6$ µg/mL (71,2% CV) com metotrexato concomitante.

Em pacientes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave, a dose de indução de adalimumabe foi de 160/80 mg ou 80/40 mg nas Semanas 0 e 2, respectivamente, dependentes de um peso corporal de 40 kg. Na Semana 4, os pacientes foram randomizados 1: 1, seja na dose padrão (40/20 mg a cada 14 dias) ou na dose baixa de manutenção (20/10 mg a cada 14 dias) com base em seu peso corporal. A média (\pm DP) de concentrações séricas de adalimumabe alcançadas na Semana 4 foram de $15,7 \pm 6,6$ µg/mL para pacientes com ≥ 40 kg (160/80 mg) e $10,6 \pm 6,1$ µg/mL para pacientes com <40 kg (80/40 mg). Para os pacientes que ficaram em sua terapia randomizado, a média (\pm SD) de concentrações séricas de adalimumabe alcançadas na Semana 52 foram de $9,5 \pm 5,6$ µg/mL para o grupo dose padrão e $3,5 \pm 2,2$ µg/mL para o grupo de baixa dose. As concentrações médias foram mantidas em pacientes que continuaram a receber tratamento com adalimumabe a cada 14 dias durante 52 semanas. Para os pacientes que tiveram a dose escalonada de a cada 14 dias para um regime semanal, a média (\pm SD) de soro de concentrações séricas de adalimumabe alcançada na Semana 52 foram de $15,3 \pm 11,4$ µg/mL (40/20 mg, semanalmente) e $6,7 \pm 3,5$ µg/mL (20/10 mg, semanalmente).

Após a administração por via subcutânea de 24 mg/m² (até um máximo de 40 mg) a cada 14 dias em pacientes com artrite relacionada à entesite, as concentrações séricas médias de adalimumabe no estado de equilíbrio (valores medidos na Semana 24) foram $8,8 \pm 6,6$ µg/mL para adalimumabe sem metotrexato concomitante e $11,8 \pm 4,3$ µg/mL para adalimumabe com metotrexato concomitante. A exposição de adalimumabe em pacientes pediátricos com uveíte não

infeciosa anterior crônica foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros pacientes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada à entesite). Não existem dados clínicos de exposição sobre a utilização de uma dose de ataque em crianças < 06 anos de idade. As exposições avaliadas indicam que na ausência de metotrexato, uma dose de ataque pode levar a um aumento inicial da exposição sistêmica.

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.

Comparabilidade de HADLIMA[®] com Humira[®] - Propriedades Farmacocinéticas

Os perfis farmacocinéticos de HADLIMA[®] e Humira[®] foram comparáveis em um estudo clínico de Fase I, randomizado, cego, de três grupos, grupos paralelos em indivíduos hígidos após uma única injeção SC de HADLIMA[®], Humira[®] UE ou Humira[®] EUA (40 mg) (Estudo SB5-G11-NHV). Os parâmetros PK, AUC_{inf}, AUC_{última} e C_{máx}, foram comparados entre HADLIMA[®] e Humira[®]. O resumo dos perfis farmacocinéticos de HADLIMA[®] e Humira[®] UE em voluntários hígidos é listado na Tabela 31.

Tabela 31. Comparação Estatística dos Parâmetros PK (HADLIMA[®] vs. Humira[®] UE)

Parâmetro PK	Tratamento	N	n	Média Geométrica de LS	Proporção de Média de LS	IC de 90% de Proporção
AUC _{inf} (µg·h/mL)	HADLIMA [®]	62	53	2262,1	0,990	[0,885 - 1,108]
	Humira [®] UE	63	61	2284,3		
AUC _{última} (µg·h/mL)	HADLIMA [®]	62	53	2007,0	1,027	[0,915 - 1,153]
	Humira [®] UE	63	61	1954,0		
C _{máx} (µg/mL)	HADLIMA [®]	62	53	3,229	0,957	[0,870 - 1,054]
	Humira [®] UE	63	61	3,373		

AUC_{última}: área sob a curva de concentração vs. tempo do momento zero até a última concentração quantificável;

AUC_{inf}: área sob a curva de concentração vs. tempo do momento zero a infinito;

IC: intervalo de confiança;

C_{máx}: concentração máxima; Médias de LS: médias dos quadrados mínimos; N: número de indivíduos na população PK; n: número de indivíduos que contribuíram à análise.

Além disso, para prover evidência de suporte da semelhança PK entre HADLIMA[®] e Humira[®] UE em pacientes com AR, os perfis farmacocinéticos foram avaliados em um subconjunto de pacientes com AR recebendo 40 mg de HADLIMA[®] (n = 178) ou 40 mg de Humira[®] UE (n = 178) em um estudo clínico de Fase III, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos (Estudo SB5-G31-AR). Os níveis de C_{completo} da Semana 4 a Semana 24 foram comparáveis entre HADLIMA[®] e Humira[®] UE, variando de 3,850 a 6,761 µg/mL para HADLIMA[®] e 3,892 a

6,773 µg/mL para Humira® UE.

4. CONTRAINDICAÇÕES

HADLIMA® (adalimumabe) é contraindicado para o uso em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto. HADLIMA® (adalimumabe) é contraindicado para uso em pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente, sepse e infecções oportunistas (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

HADLIMA® (adalimumabe) é contraindicado para uso em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA) - ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

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 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 imunossupressores, que, além da própria doença subjacente, podem predispor a infecções.

O tratamento com HADLIMA® (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 HADLIMA® (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 HADLIMA® (adalimumabe), os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à presença de infecções, incluindo tuberculose.

Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com adalimumabe devem ser monitorados cuidadosamente e submetidos a uma avaliação diagnóstica completa. A administração de 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 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 adalimumabe. Os relatos incluíram casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (ou seja, disseminada). Antes de iniciar o tratamento com HADLIMA® (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 HADLIMA[®] (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 HADLIMA[®] (adalimumabe) não deve ser iniciado.

Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser iniciado com profilaxia antituberculose antes que o tratamento com HADLIMA[®] (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 HADLIMA[®] (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 HADLIMA[®] (adalimumabe). Apesar do tratamento profilático para tuberculose, ocorreram casos de reativação da tuberculose em pacientes tratados com adalimumabe. Além disso, pacientes recebendo 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 HADLIMA[®] (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 HADLIMA[®] (adalimumabe).

Outras Infecções Oportunistas: infecções oportunistas, incluindo infecções fúngicas invasivas, foram observadas em pacientes que receberam 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. Histoplasmoze 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 histoplasmoze 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 HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser suspenso e terapia antiviral adequada deve ser iniciada.

Eventos Neurológicos: os antagonistas de TNF, incluindo 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 HADLIMA[®] (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central, de início recente ou pré-existentes. A descontinuação do tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser considerada na ocorrência de alguma destas desordens. Existe uma associação conhecida entre a uveíte intermediária e as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. A avaliação neurológica deve ser efetuada em pacientes que apresentem uveíte intermediária não infecciosa antes do início do tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe) e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central preexistentes ou em desenvolvimento.

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 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 possível risco 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 HADLIMA[®] (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 adalimumabe. Assim, deve-se ter cautela adicional ao se considerar o tratamento com HADLIMA[®] (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 HADLIMA[®] (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. Em um ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro Antagonista de TNF, infliximabe, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), moderada a grave, foram notificadas mais doenças malignas, principalmente nos pulmões ou cabeça e pescoço, no grupo de pacientes tratados com infliximabe do que no grupo de pacientes controle. Todos os pacientes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Assim, devem ser tomadas precauções quando for usado um Antagonista de TNF em pacientes com DPOC, bem como em pacientes com risco aumentado de doenças malignas devido a tabagismo intenso.

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

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 adalimumabe. A relação causal destes relatos com 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 HADLIMA[®] (adalimumabe). A descontinuação da terapia com HADLIMA[®] (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 anacina 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 anacina, toxicidades similares podem também resultar da combinação de anacina e outros antagonistas de TNF. Portanto, a combinação de adalimumabe e anacina não é recomendada. A administração concomitante de adalimumabe com outros DMARDs (por exemplo, anacina 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 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 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 adalimumabe comparados a 82% no grupo placebo. Um total de 37% dos indivíduos tratados com 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 adalimumabe e 95% daqueles no grupo placebo atingiram níveis protetores de anticorpos contra antígenos do influenza. Um total de 52% dos indivíduos tratados com 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 pediátricos estejam com todas as vacinas em dia de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe). Os pacientes em tratamento com HADLIMA[®] (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 adalimumabe.

Não é recomendado que crianças que foram expostas ao adalimumabe no útero da mãe, recebam vacinas vivas por até 05 meses após a última injeção de adalimumabe administrada na mãe, durante a gravidez.

Insuficiência Cardíaca Congestiva: 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 adalimumabe.

HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). HADLIMA[®] (adalimumabe) está contraindicado para insuficiência cardíaca moderada a grave (ver **Contraindicações**). O tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Processos Autoimunes: o tratamento com adalimumabe pode resultar na formação de anticorpos autoimunes. O impacto de um longo tratamento com adalimumabe no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido. Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram Síndrome lúpus-símile durante o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe), o tratamento deve ser descontinuado (ver **Reações Adversas**).

Cirurgia: A experiência existente, em termos de segurança de intervenções cirúrgicas em pacientes tratados com adalimumabe, é limitada. A meia-vida longa de adalimumabe deve ser levada em consideração se for planejada uma intervenção cirúrgica. Um paciente que requeira cirurgia durante o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe), deve ser cuidadosamente monitorado para infecções, e devem ser tomadas ações apropriadas.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: HADLIMA[®] (adalimumabe) pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Após a administração de HADLIMA[®] (adalimumabe) podem ocorrer vertigens e distúrbios visuais (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 adalimumabe foi maior do que para os pacientes com menos de 65 anos de idade. Do número total de pacientes no estudo clínico de adalimumabe, 9,4% 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: adalimumabe não foi estudado em crianças com menos de 02 anos de idade. A segurança e eficácia do medicamento em pacientes pediátricos não foram estabelecidas para outras indicações além da artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada à entesite) e doença de Crohn.

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 373 vezes maior com dose de 40 mg SC). Os resultados não revelaram evidências de danos fetais decorrentes do adalimumabe.

Em um estudo prospectivo coorte de exposição à gravidez, 257 mulheres com Artrite Reumatoide (AR) ou Doença de Crohn (DC) tratadas com adalimumabe, pelo menos durante o primeiro trimestre e 120 mulheres com AR ou DC não tratadas com adalimumabe foram avaliados.

Não houve diferenças significativas nas taxas globais para o desfecho primário de defeitos congênitos maiores (Razão de Odds ajustada de 0,84, Intervalo de Confiança (IC) de 95% 0,34, 2,05) assim como o desfecho secundário o qual incluiu defeitos congênitos menores, aborto espontâneo, parto prematuro, baixo peso no nascimento e infecções graves ou oportunistas. Não foram notificados natimortos ou neoplasias malignas. Embora o registro tenha limitações metodológicas, incluindo o tamanho de amostra pequeno e um desenho de estudo não randomizado, os dados não mostram risco aumentado de resultados adversos de gravidez em mulheres com AR ou DC tratados com adalimumabe em comparação com mulheres com AR ou DC não expostas ao adalimumabe. Além disso, os dados da vigilância pós-comercialização não estabelecem a presença de um risco associado à droga.

O adalimumabe pode atravessar a placenta e entrar em contato com recém-nascidos de mulheres tratadas com o produto durante a gravidez. Conseqüentemente, 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 na mãe durante a gravidez.

Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com HADLIMA[®] (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 adalimumabe sobre o trabalho de parto ou no nascimento.

Uso na lactação: informações limitadas da literatura indicam que o adalimumabe é excretado no leite humano em concentrações muito baixas. A presença de adalimumabe no leite humano ocorre em concentrações de 0,1% a 1% em soro materno. As imunoglobulinas G ingeridas oralmente sofrem proteólise intestinal e têm baixa biodisponibilidade, os efeitos sistêmicos do adalimumabe em uma criança lactente são improváveis. Os benefícios para o desenvolvimento e para a saúde provenientes da amamentação devem ser considerados juntamente à necessidade clínica da mãe de utilizar o adalimumabe. Devem ser considerados também quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança lactente causadas pelo adalimumabe ou pela condição materna subjacente.

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 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 dose para nenhum dos dois medicamentos.

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

Interação com testes laboratoriais: não são conhecidas interferências entre adalimumabe e testes laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser mantido em sua embalagem original e armazenado entre 2 e 8°C (na geladeira). Não congelar.

Uma única seringa preenchida de Hadlima[®] ou caneta preenchida pode ser armazenada a temperaturas até um máximo de 25 ° C por um período de até 28 dias. A seringa ou caneta deve ser protegida da luz e descartada se não for utilizada dentro do período de 28 dias.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 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:

HADLIMA[®] (adalimumabe) é fornecido sob a forma de solução estéril, livre de conservantes, para administração subcutânea. A solução de HADLIMA[®] (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

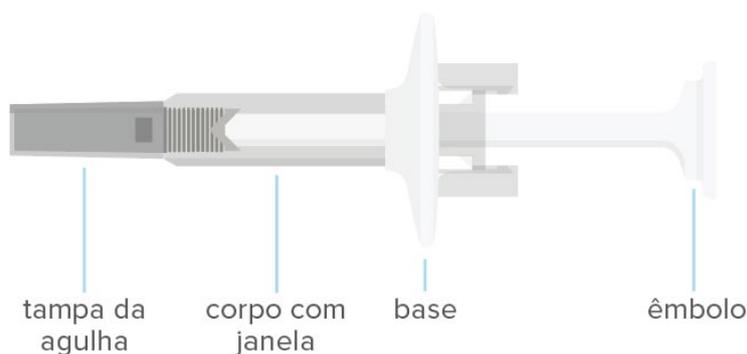
HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico ou profissional habilitado. O paciente e/ou seu responsável devem receber treinamento adequado para o correto manuseio do produto no momento da aplicação.

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. HADLIMA[®] (adalimumabe) não contém conservantes e, portanto, o material não utilizado que permanecer na seringa deve ser adequadamente descartado. HADLIMA[®] (adalimumabe) não deve ser misturado na mesma seringa com qualquer outro medicamento.

Instruções para uso de HADLIMA[®] (adalimumabe) seringa preenchida de dose única:

As seguintes instruções são para o preparo e administração de HADLIMA[®] usando a seringa preenchida de dose única. Leia as instruções para uso antes de iniciar a utilização de HADLIMA[®].

Sua seringa preenchida de dose única:



Após pressionar o êmbolo até o final, a agulha irá se retrair, evitando lesão pela picada da agulha.

Passo 1: Preparação para a aplicação

- Coloque a seringa e os lenços umedecidos com álcool em uma superfície limpa e seca.
- Lembre-se de lavar as mãos.
- Não remova a tampa ainda.



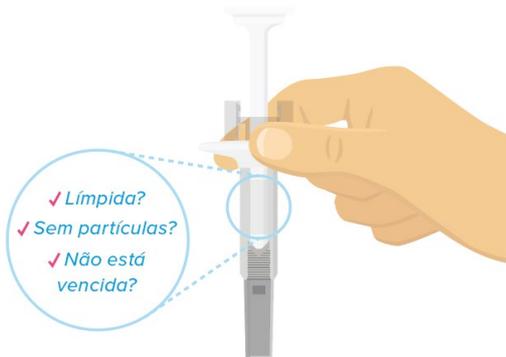
Passo 2: Aguarde de 15 a 30 minutos

- Aguarde de 15 a 30 minutos até que a seringa atinja a temperatura ambiente, o que irá ajudar a reduzir a dor durante a injeção.
- Não remova a tampa ainda.



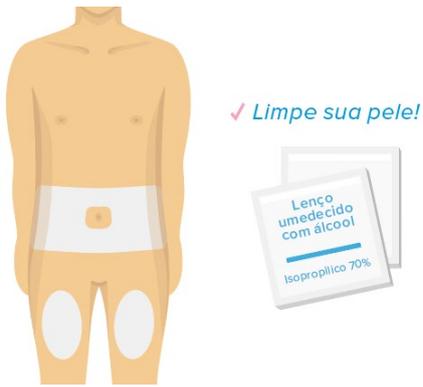
Passo 3: Verifique a medicação e a data de validade

- Certifique-se que a sua medicação esteja límpida, livre de partículas e que não esteja vencida.
- Você pode observar 1 ou mais bolhas de ar, mas isso é normal. Não há razão para removê-las.
- Não remova a tampa ainda.



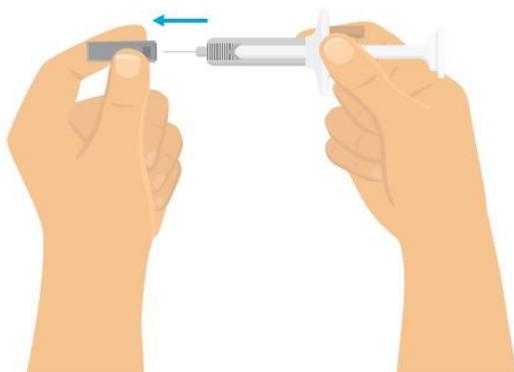
Passo 4: Escolha o local de aplicação e limpe a pele

- Escolha um local para injeção no seu corpo.
- Seu Abdômen ou coxas são os melhores locais.
- Limpe sua pele no local da injeção com um lenço umedecido com álcool.
- Evite locais com a pele dolorida, ferida, cicatrizada, escamosa ou com manchas vermelhas.



Passo 5: Retire a tampa da agulha

- Remova cuidadosamente a tampa da agulha.



Passo 6: Belisque a pele e insira a agulha

- Belisque gentilmente a sua pele e insira a agulha até o final.



Passo 7: Pressione o êmbolo até o final

- Segure a seringa com firmeza e pressione o êmbolo até o final.
- Então levante seu polegar para que a agulha se retraia para o corpo da seringa.



Passo 8: Remova e descarte a seringa

- Remova a seringa da sua pele.
- Confirme que a agulha está retraída e descarte a seringa e a descarte em um recipiente específico para objetos cortantes.



Instruções para uso de HADLIMA® PushTouch® (adalimumabe) caneta preenchida de dose única:

As seguintes instruções são para o preparo e administração de HADLIMA® PushTouch® usando a caneta preenchida de dose única. Leia as instruções para uso antes de iniciar a utilização de HADLIMA® PushTouch®.

Sua caneta preenchida de dose única:

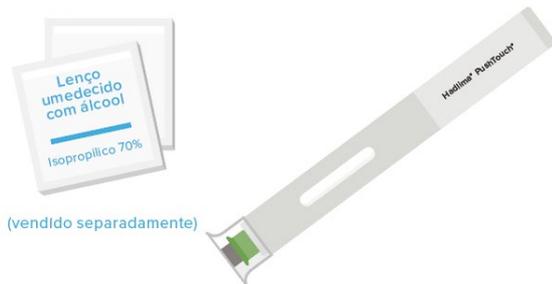


Não há nenhum botão na caneta preenchida. A agulha fica escondida abaixo da base verde. Quando você pressionar o dispositivo firmemente contra sua pele, a injeção será iniciada

automaticamente.

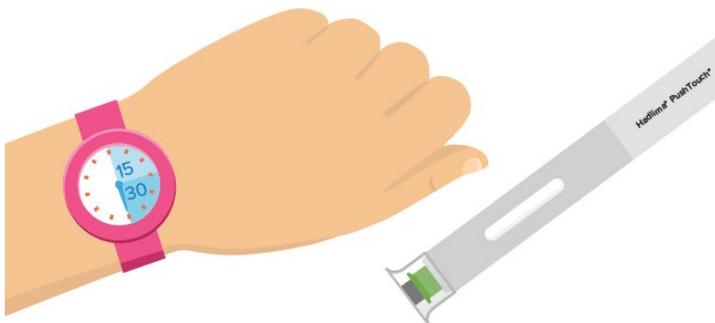
Passo 1: Preparação para a aplicação

- Coloque a caneta e os lenços umedecidos com álcool em uma superfície limpa e seca.
- Lembre-se de lavar as mãos.
- Não remova a tampa ainda.



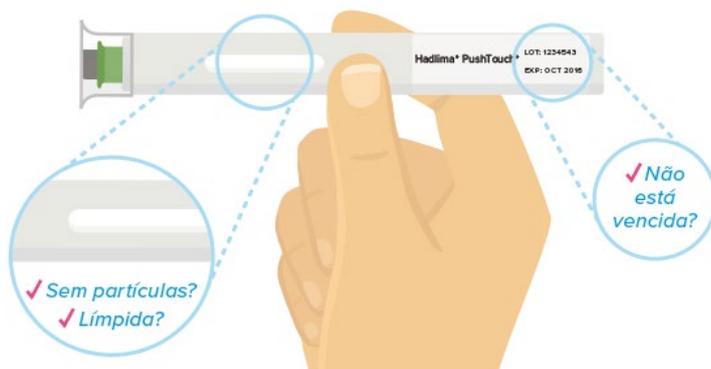
Passo 2: Aguarde de 15 a 30 minutos

- Aguarde de 15 a 30 minutos até que a caneta atinja a temperatura ambiente, o que irá ajudar a reduzir a dor durante a injeção.
- Não remova a tampa ainda.



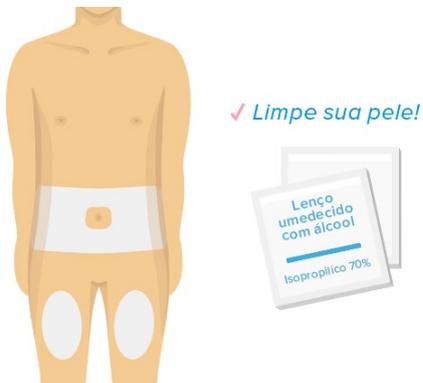
Passo 3: Verifique a medicação e a data de validade

- Sempre certifique-se que a sua medicação esteja límpida, livre de partículas e que não esteja vencida.
- Você pode observar 1 ou mais bolhas de ar, mas isso é normal.
- Não remova a tampa ainda.



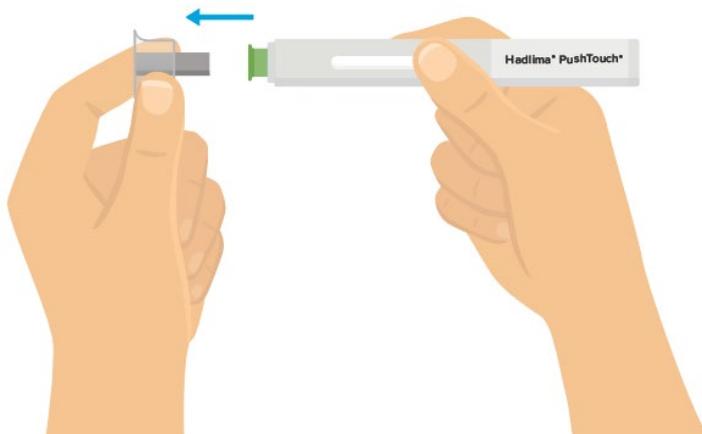
Passo 4: Escolha o local de aplicação e limpe a pele

- Escolha um local para injeção no seu corpo.
- Seu Abdômen ou coxas são os melhores locais.
- Limpe sua pele no local da injeção com um lenço umedecido com álcool.
- Evite locais com a pele dolorida, ferida, cicatrizada, escamosa ou com manchas vermelhas.



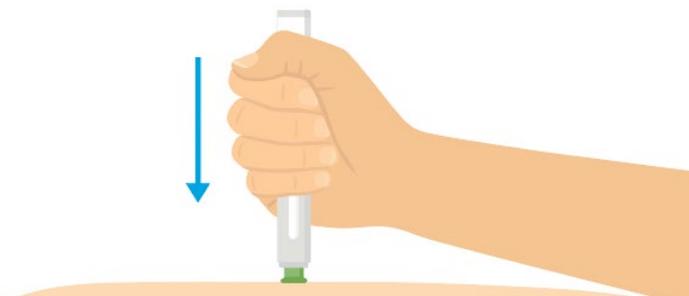
Passo 5: Retire a tampa clara da agulha

- Remova cuidadosamente a tampa da agulha com um centro metálico da caneta preenchida.



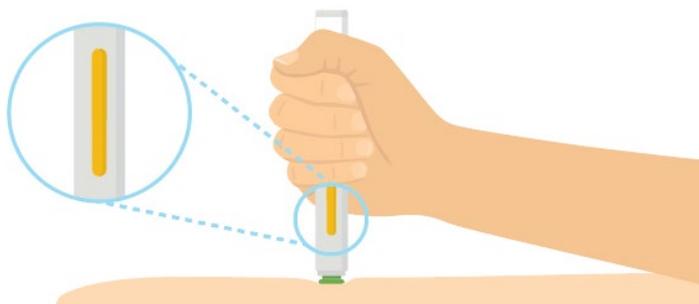
Passo 6: Posicione a base verde, pressione para baixo e segure

- Posicione a base verde junto à sua pele, então pressione a caneta para baixo com firmeza para que a injeção se inicie.
- Quando você pressionar para baixo, a injeção se iniciará.
- Você poderá ouvir um primeiro "click".



Passo 7: Continue segurando

- Segure a caneta preenchida contra sua pele até que o indicador amarelo cubra a janela da medicação e pare de se mover.
- Após vários segundos você poderá ouvir um Segundo “click”.



Passo 8: Confirme a aplicação e descarte a caneta

- Confirme que toda a janela da medicação está amarela.
- Descarte a caneta em um recipiente específico para objetos cortantes.

Você administrou a dose correta se...

- ✓ A janela está amarela
- ✓ A medicação não vazou (uma gota é normal)



POSOLOGIA

HADLIMA[®] (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 adalimumabe não foi determinado em humanos.

Adultos

• Artrite Reumatoide

A dose recomendada de HADLIMA[®] (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, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outras drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe).

Alguns pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato podem obter benefício adicional com o aumento da frequência da administração de HADLIMA[®] (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 HADLIMA[®] (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, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros DMARDs pode ser mantido durante o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe).

- **Espondiloartrite Axial (Espondilite Anquilosante e Espondiloartrite axial não-radiográfica)**

A dose recomendada de HADLIMA[®] (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, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros DMARDs pode ser mantido durante o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe).

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida após 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente considerada quando o paciente não responder durante este período de tempo.

- **Doença de Crohn**

A dose recomendada de HADLIMA[®] (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 HADLIMA[®] (adalimumabe).

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

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada entre 2 a 8 semanas de tratamento.

HADLIMA[®] (adalimumabe) só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 8 semanas de tratamento.

- **Psoríase em Placas**

A dose inicial recomendada de HADLIMA[®] (adalimumabe) em pacientes adultos é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.

Uma terapia continuada para além de 16 semanas, deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não responderam dentro deste período de tempo.

Após 16 semanas de tratamento, os pacientes que não apresentem uma resposta adequada podem se beneficiar de um aumento da frequência de dose para 40 mg por semana. Os benefícios e riscos do tratamento continuado com HADLIMA[®] (adalimumabe) semanal deverão ser cuidadosamente considerados em pacientes com uma resposta inadequada após o aumento da frequência de dose. Se for obtida uma resposta adequada com o aumento da frequência de dose, esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas.

- **Hidradenite Supurativa**

O esquema posológico recomendado de HADLIMA[®] (adalimumabe) para pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg inicialmente, no Dia 1 (administrado em quatro injeções de 40 mg em um dia OU em duas injeções de 40 mg por dia durante dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15 (administrado em duas injeções de 40 mg em um dia). Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg por semana.

Caso necessário, o uso de antibióticos pode ser continuado durante o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe). No caso de interrupção do tratamento, HADLIMA[®] (adalimumabe) pode ser re-introduzido. Em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, a continuação da terapia deve ser reconsiderada.

- **Uveíte**

A posologia recomendada de HADLIMA[®] (adalimumabe) para pacientes adultos com uveíte 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.

HADLIMA[®] (adalimumabe) pode ser administrado sozinho ou em combinação com corticoides, que podem ser ajustados de acordo com as práticas clínicas, ou outros agentes imunomoduladores

não biológicos.

Pediátricos

• Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

A dose recomendada de adalimumabe para pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular a partir de 02 anos é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir. Caso necessário, o uso de metotrexato, glicocorticóides, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e/ou analgésicos podem ser continuados durante o tratamento com adalimumabe.

Tabela 32. Dose de adalimumabe em Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

- Não aplicável, Hadlima® está disponível apenas em seringa preenchida e caneta preenchida, de 40 mg, portanto, os

Peso do Paciente	Dose
10 kg a < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias

pacientes pediátricos que requeiram uma dosagem inferior a 40 mg devem receber a administração de outro produto com a dose adequada.

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 adalimumabe em crianças menores de 02 anos de idade para esta indicação.

• Artrite relacionada a Entesite

A dose recomendada de adalimumabe para pacientes pediátricos acima de 06 anos com artrite relacionada à entesite é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir.

Tabela 33. Dose de adalimumabe em Pacientes com Artrite relacionada à Entesite

Peso do Paciente	Dose
15 kg a < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias

- Não aplicável, Hadlima® está disponível apenas em seringa preenchida e caneta preenchida, de 40 mg, portanto, os pacientes pediátricos que requeiram uma dosagem inferior a 40 mg devem receber a administração de outro produto com a dose adequada.

O adalimumabe não foi estudado em crianças com artrite relacionada à entesite com idade menor que 6 anos.

O paciente pediátrico com artrite relacionada à entesite, cuja posologia for de 40 mg de adalimumabe deve utilizar a apresentação em seringas preenchidas ou caneta de adalimumabe.

• Doença de Crohn

A dose recomendada de adalimumabe para pacientes pediátricos com 06 anos ou mais com

doença de Crohn é baseada no peso corporal conforme tabela seguir. HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser administrado por injeção subcutânea.

Tabela 34. Dose de adalimumabe em Pacientes Pediátricos com Doença de Crohn

Peso do Paciente	Dose Inicial	Dose de Manutenção inicia-se na Semana 4 (Dia 29)
< 40 kg	• 80 mg (Dia 01) e • 40 mg (Dia 15)	-
≥ 40 kg	• 160 mg (Dia 01) e • 80 mg (Dia 15)	40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias

- Não aplicável, Hadlima[®] está disponível apenas em seringa preenchida e caneta preenchida, de 40 mg, portanto, os pacientes pediátricos que requeiram uma dosagem inferior a 40 mg devem receber a administração de outro produto com a dose adequada.

Alguns pacientes podem beneficiar-se com um aumento na frequência da dose de manutenção de HADLIMA[®] (adalimumabe) para uma dose por semana se houver um agravamento da doença ou para pacientes que obtiveram uma resposta inadequada durante a dose de manutenção.

Adalimumabe não foi estudado em crianças com doença de Crohn com idade menor que 06 anos.

• **Uveíte Pediátrica**

A dose recomendada de HADLIMA[®] (adalimumabe) para pacientes com uveíte não infecciosa anterior crônica, com 2 anos de idade ou mais, baseia-se no peso, como é mostrado na tabela a seguir.

HADLIMA[®] (adalimumabe) deve ser administrado por injeção subcutânea.

Na uveíte pediátrica, não existe experiência de utilização de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato.

Tabela 35. Dose de HADLIMA[®] (adalimumabe) para Pacientes Pediátricos com Uveíte

Peso do Paciente	Dose
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias em combinação com metotrexato

- Não aplicável, Hadlima[®] está disponível apenas em seringa preenchida e caneta preenchida, de 40 mg, portanto, os pacientes pediátricos que requeiram uma dosagem inferior a 40 mg devem receber a administração de outro produto com a dose adequada.

Quando se inicia o tratamento com HADLIMA[®] (adalimumabe), pode ser considerada a administração de uma dose de ataque de 40 mg para pacientes com <30 kg ou 80 mg para pacientes com ≥ 30 kg, uma semana antes do início do tratamento de manutenção. Não existem dados clínicos relevantes sobre a utilização de uma dose de ataque de adalimumabe em crianças < 6 anos de idade.

Não existem dados clínicos relevantes de adalimumabe em crianças com menos de 02 anos de idade nesta indicação.

Recomenda-se que o risco benefício do tratamento continuado a longo prazo seja avaliado

anualmente pelo médico especialista.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas nos estudos clínicos

O adalimumabe foi estudado em 9506 pacientes em estudos principais, abertos e controlados por até 60 meses ou mais. Estes estudos foram realizados em pacientes que utilizaram o produto adalimumabe.

Os estudos controlados envolveram 6089 pacientes recebendo adalimumabe e 3801 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 adalimumabe, foi de 5,9% para os pacientes tratados com 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 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 sepse, 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 coccidioidomicose, histoplasmose e infecção por complexo *Mycobacterium 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 < 1.000): 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 $< 1/10$): hipocalemia, aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, 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, dispnéia.

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 coledolitíase, 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.

Uveíte: o perfil de segurança em pacientes com uveíte não infecciosa tratados com adalimumabe foi consistente com o perfil de segurança do produto.

Hidradenite Supurativa: o perfil de segurança em pacientes com hidradenite supurativa tratados semanalmente com adalimumabe foi consistente com o perfil de segurança do produto.

Pacientes Pediátricos: no geral, as reações adversas em pacientes pediátricos foram similares em frequência e tipo às observadas em pacientes adultos.

Reação no local de injeção

Em estudos controlados principais, realizados em adultos e crianças, 12,9% tratados com adalimumabe desenvolveram reações no local da injeção (eritema e/ou prurido, hemorragia, dor ou edema), comparados com 721% 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 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 adalimumabe e 0,03 por paciente-ano no grupo controle. As infecções consistiram principalmente de nasofaringites, infecções respiratórias superiores, sinusites, bronquites e infecções respiratórias superiores e sinusites. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com adalimumabe depois do controle da infecção.

Em estudos controlados e abertos, realizados em adultos e crianças, com adalimumabe, infecções graves (incluindo raros casos fatais) foram reportadas, incluindo casos de tuberculose (inclusive miliar e extrapulmonar) e infecções oportunistas invasivas (por exemplo, histoplasmose disseminada, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, aspergilose e listeriose).

Malignidades e desordens linfoproliferativas

Durante um estudo clínico com adalimumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada à entesite) não foram observadas malignidades em 249 pacientes pediátricos com uma exposição de 655,6 pacientes-ano.

Durante um estudo clínico com adalimumabe em pacientes pediátricos com doença de Crohn não foram observadas malignidade em 192 pacientes pediátricos com uma exposição de 498,1 pacientes-ano.

Durante um estudo clínico com adalimumabe em pacientes pediátricos com uveíte não foram observadas malignidades em 60 pacientes pediátricos com uma exposição de 58,4 pacientes-ano.

Durante as fases controladas de estudos clínicos de adalimumabe de, no mínimo, 12 semanas de duração em pacientes adultos que utilizaram o produto adalimumabe, outras malignidades, que não linfoma e câncer de pele não-melanoma, foram observadas a uma taxa (intervalo de confiança de 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes-ano dentre 5291 pacientes tratados com adalimumabe contra uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes-ano dentre 3444 pacientes controle (a duração média do tratamento com adalimumabe foi de 4,0 meses, e 3,8 meses para pacientes controle).

A taxa (95% de intervalo de confiança) de câncer de pele não-melanoma foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 3,2 (1,3; 7,6) 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 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.

A taxa (95% de intervalo de confiança) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 0,6 (0,1; 4,5) 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 9,6 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 1,3 anos e incluiu 6.427 pacientes que estavam recebendo adalimumabe por pelo menos 1 ano ou que desenvolveram a malignidade dentro de um ano após início do tratamento, representando um total de 26.439,6 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 adalimumabe e 8,1% de pacientes tratados com placebo e controle ativo que anteriormente tiveram resultado negativo para autoanticorpos reportaram resultados positivos na 24a semana.

Dois dos 3989 pacientes tratados com 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.

No Estudo AIJ I, os pacientes pediátricos (04-17 anos de idade) tiveram amostras de soro de autoanticorpos coletadas em múltiplos pontos temporais. Pacientes que antes tinham testes basais negativos para anticorpos ds-DNA, no final da fase aberta lead-in (após 16 semanas de adalimumabe apresentaram testes positivos em 31,8% dos pacientes tratados concomitantemente com metotrexato e 33,7% dos pacientes tratados com adalimumabe em monoterapia.

No final da fase duplo-cega (após 48 semanas de tratamento), os pacientes em tratamento concomitante com metotrexato, que antes tinham testes basais negativos para anticorpos ds-DNA, apresentaram testes positivos em 54,1% dos pacientes tratados com placebo e 52,6% dos pacientes tratados com adalimumabe. Entre os pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato, 32,1% dos pacientes tratados com placebo e 33,3% dos pacientes tratados com adalimumabe apresentaram testes positivos.

No Estudo AIJ II, os pacientes pediátricos (02 a < 04 anos de idade) tiveram amostras de soro de autoanticorpos coletadas no baseline e na Semana 24. Neste estudo aberto, 45,2% dos pacientes, que antes apresentaram anticorpos anti-nucleares negativos, reportaram resultados positivos na Semana 24. Nenhum destes pacientes tinha anticorpo contra ds- DNA.

Nenhum dos 202 pacientes pediátricos tratados com adalimumabe nos Estudos AIJ I e II, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de Síndrome lúpus-símile. O impacto da terapia prolongada com adalimumabeno 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 adalimumabe. Muitos desses pacientes estavam usando concomitantemente imunossuppressores (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 adalimumabe deve ser considerada em casos graves e naqueles 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 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) ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 3,7% dos pacientes tratados com 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 adalimumabe e a elevação das enzimas hepáticas não é clara.

Em estudos controlados de Fase III com 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 4 e 52 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 0,9% dos pacientes tratados com adalimumabe e 0,9% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com 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 ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 1,5% dos pacientes tratados com adalimumabe e 1,0% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com 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 ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 1,8% dos pacientes tratados com adalimumabe e 1,8% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados com adalimumabe (dose inicial de 160 mg na Semana 0, 80 mg na Semana 2, seguidos de 40 mg a a cada semana a partir da Semana 4) em pacientes com hidradenite supurativa e com a duração do período controle variando entre 12 e 16 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 0,3% dos pacientes tratados com adalimumabe e 0,6% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com adalimumabe (40 mg a cada duas semanas) em pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfico) e com a duração do período controle variando entre 12 e 24 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 2,1% dos pacientes tratados com adalimumabe e 0,8% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudo controlado de Fase III com adalimumabe em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil poliarticular de 04 a 17 anos e pacientes com artrite relacionada à entesite acima de 6 anos, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 6,1% dos pacientes tratados com adalimumabe e 1,3% dos pacientes tratados com o controle. As maiores elevações de ALT ocorreram durante o uso concomitante de metotrexato. Não houve elevações da ALT

≥ 3 no estudo controlado Fase III com adalimumabe em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil de 02 a 04 anos.

Em estudo controlado de Fase III com adalimumabe em pacientes pediátricos com doença de Crohn, avaliou a segurança e eficácia em dois regimes manutenção de dose para dois diferentes

pesos corporais após uma terapia com dose de indução por peso corporal superior a 52 semanas de tratamento, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 2,6% (5/192) dos pacientes tratados com adalimumabe dos quais 4 receberam imunossupressor concomitantemente no baseline do estudo.

Em estudos controlados com adalimumabe (doses iniciais de 80 mg na Semana 0 seguidos de 40 mg em semanas alternadas começando na Semana 01) em pacientes com uveíte com uma exposição de 165,4 PYs e 119,8 PYs em pacientes tratados com adalimumabe e com o controle, respectivamente, as elevações de ALT $\geq 3 \times$ ULN ocorreram em 2,4% para os pacientes tratados com adalimumabe e 2,4% para os pacientes tratados com a terapia 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, como 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 adalimumabe e azatioprina/6-mercaptopurina quando comparadas com 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 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 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 óptica, Síndrome de Guillain-Barré), acidente vascular cerebral.

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

Alterações gastrointestinais*: 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, reação cutânea liquenóide**.

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.

** ocorre em pacientes administrando antagonista de TNF, incluindo adalimumabe.

Comparabilidade de HADLIMA® com Humira® - Efeitos Adversos

Durante estudos clínicos com HADLIMA®, 63 indivíduos hígidos foram expostos a uma única dose de HADLIMA®, e 268 pacientes com AR foram expostos a HADLIMA® a cada 15 dias (EOW) até a Semana 50 por meio de injeção subcutânea (um total de 26 administrações do produto em investigação (PI)).

A incidência de eventos adversos decorrentes do tratamento (TEAEs) até a Semana 24 foi 35,8% e 40,7% no grupo de tratamento de HADLIMA® e grupo de tratamento de Humira®, respectivamente.

Quaisquer TEAEs que ocorreram em pelo menos 1% de todos os pacientes que receberam HADLIMA® ou Humira® até a Semana 24 no Estudo SB5-G31-AR estão sublinhados na Tabela 36.

Tabela 36. Número (%) de Pacientes com Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento por Termo Preferido ocorrido em $\geq 1\%$ de Pacientes até a Semana 24 em Qualquer Grupo de tratamento (Conjunto de Segurança 1) (Estudo SB5-G31-AR)

Classe de Sistema Órgãos	Termo Preferido	HADLIMA® 40 mg N=268		Humira® 40 mg N=273	
		n	%	n	%
Distúrbios de Sistema Sanguíneo e Linfático	Neutropenia idiopática	3	1,1	0	0,0
Distúrbios Gastrointestinais	Náusea	5	1,9	6	2,2
	Diarreia	4	1,5	3	1,1
	Dor Abdominal	1	0,4	4	1,5
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	Astenia	3	1,1	2	0,7
	Eritema no Local da Injeção	1	0,4	4	1,5
	Reação no Local da Injeção	0	0,0	4	1,5
Distúrbios Hepatobiliares	Esteatose Hepática	0	0,0	3	1,1
Infecções e Infestações	Nasofaringite	13	4,9	25	9,2
	Bronquite	7	2,6	7	2,6
	Infecção do Trato Respiratório Superior	5	1,9	4	1,5
	Herpes Oral	4	1,5	1	0,4
	Infecção do Trato Urinário	4	1,5	4	1,5
	Herpes Zoster	3	1,1	1	0,4
	Faringite	2	0,7	3	1,1
Investigações	Alanina Aminotransferase Aumentado	6	2,2	8	2,9

Classe de Sistema Órgãos	Termo Preferido	HADLIMA [®] 40 mg N=268		Humira [®] 40 mg N=273	
		n	%	n	%
	Aspartato Aminotransferase Aumentado	3	1,1	4	1,5
Distúrbios Musculoesqueléticos e de Tecido Conjuntivo	Dor na Coluna Vertebral	6	2,2	7	2,6
	Artralgia	4	1,5	1	0,4
	Dor nas Costas	4	1,5	1	0,4
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de Cabeça	9	3,4	7	2,6
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dor orofaríngea	1	0,4	3	1,1
Distúrbios Cutâneos e de Tecido Subcutâneo	Dermatite Alérgica	1	0,4	3	1,1
	Eritema	0	0,0	3	1,1
Distúrbios Vasculares	Hipertensão	1	0,4	5	1,8

N = número de pacientes no Conjunto de Segurança 1; n = número de pacientes com TEAEs.

As porcentagens tiveram base no número de pacientes no Conjunto de Segurança 1.

Os Eventos Adversos foram codificados por classe de sistemas e órgãos e termo preferido utilizando o dicionário de codificação MedDRA Versão 17.0.

Conjunto de Segurança 1 (SAF1): este conjunto consistiu em todos os pacientes que receberam pelo menos 1 dose de PI durante o estudo. Pacientes que receberam o PI errado foram analisados de acordo com o tratamento real recebido.

Conjunto de Segurança 2 (SAF2): este conjunto consistiu em todos os pacientes de SAF1 que receberam pelo menos 1 dose de PI após nova randomização na Semana 24. Esse conjunto foi analisado em relação aos dados após a nova randomização.

Na Semana 24, dos 254 indivíduos administrando Humira[®], 125 pacientes foram randomizados para transição para HADLIMA[®] 40 mg (Humira[®]/HADLIMA[®]) e 129 pacientes foram randomizados a continuarem com Humira[®] 40 mg (Humira[®]/Humira[®]). A incidência de eventos adversos decorrentes do tratamento (TEAEs) até a Semana 52 foram 52,2%, 56,4%, e 54,3% nos grupos de tratamento HADLIMA[®], Humira[®] geral, e Humira[®]/Humira[®], respectivamente. Até a Semana 52, 3,4% dos pacientes relatou SAEs no grupo HADLIMA[®], e 5,9% e 4,7% dos pacientes relataram SAEs, cada um nos grupos de tratamento de Humira[®] geral e Humira[®]/Humira[®] dentre um total de 29 SAEs de 25 (4,6%) pacientes. Após 24 semanas, a incidência geral de TEAEs relatados foi HADLIMA[®]/HADLIMA[®] (32,3%), Humira[®]/HADLIMA[®] (37,6%) e Humira[®]/Humira[®] (33,1%). Após a Semana 24 para SAF2, 2,4%, 3,2%, e 3,1% dos pacientes relataram SAEs da mesma forma no grupo de tratamento de HADLIMA[®]/HADLIMA[®], no grupo de tratamento de Humira[®]/HADLIMA[®], e no grupo de tratamento de Humira[®]/Humira[®].

Quaisquer TEAEs que ocorreram em pelo menos 2% de todos os pacientes que administraram HADLIMA[®] ou Humira[®] até a Semana 52 e após a Semana 24 no Estudo SB5-G31-AR estão sublinhados na Tabela 37 e Tabela 38, respectivamente.

Tabela 37. Número (%) de Pacientes com Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento

pelos Termos Preferidos que Ocorreram em $\geq 2\%$ dos Pacientes até a Semana 52 em qualquer Grupo de tratamento (Conjunto de Segurança 1) (Estudo SB5-G31-AR)

Classe de Sistemas e Órgãos	Termo Preferido	HADLIMA® 40 mg		Humira® 40 mg			
		N=268		Geral N=273		Humira® 40 mg N=127 ^a	
		n	%	n	%	n	%
Distúrbios Gastrointestinais	Náusea	8	3,0	6	2,2	4	3,1
Infecções e Infestações	Nasofaringite	24	9,0	30	11,0	16	12,6
	Bronquite	11	4,1	11	4,0	5	3,9
	Tuberculose Latente	11	4,1	8	2,9	7	5,5
	Infecção do Trato Respiratório Superior	10	3,7	8	2,9	1	0,8
	Infecção do Trato Urinário	8	3,0	7	2,6	2	1,6
Investigações	Alanina Aminotransferase Aumentado	9	3,4	12	4,4	7	5,5
	Aspartato Aminotransferase Aumentado	3	1,1	6	2,2	3	2,4
Distúrbios Musculoesqueléticos e de Tecido Conjuntivo	Dor na coluna vertebral	8	3,0	9	3,3	6	4,7
	Artralgia	7	2,6	2	0,7	0	0,0
	Dor nas Costas	7	2,6	4	1,5	3	2,4
	Artrite Reumatoide	4	1,5	7	2,6	4	3,1
Distúrbios de Sistema Nervoso	Dor de Cabeça	11	4,1	14	5,1	6	4,7

N = número de pacientes no Conjunto de Segurança 1; n = número de pacientes com TEAEs

As porcentagens tiveram base no número de pacientes no Conjunto de Segurança 1.

^a com base nos pacientes no Conjunto de Segurança 2

Os eventos adversos foram codificados por classe de sistemas e órgãos e termo preferido utilizando o dicionário de codificação MedDRA Versão 17.0.

Humira® Geral = consistiu em resultados de todos os pacientes que foram randomizados a Humira® na Semana 0, independentemente de se foram novamente randomizados a HADLIMA® ou Humira® na Semana 24

Conjunto de Segurança 1 (SAF1): este conjunto consistiu em todos os pacientes que administraram pelo menos 1 dose do PI durante o estudo. Pacientes que administraram o PI errado foram analisados de acordo com o tratamento real recebido.

Conjunto de Segurança 2 (SAF2): este conjunto consistiu em todos os pacientes de SAF1 que administraram pelo menos 1 dose do PI após nova randomização na Semana 24. Este conjunto foi analisado em relação aos dados após a nova randomização.

Tabela 38. Número (%) de Pacientes com Eventos Adversos Decorrentes do Tratamento pelo Termo Preferido Ocorridos logo após a Semana 24 em $\geq 2\%$ dos Pacientes em Qualquer Grupo de tratamento (Conjunto de Segurança 2) (Estudo SB5-G31-AR)

Classe de Sistemas e Órgãos	Termo Preferido	HADLIMA [®] / HADLIMA [®] 40 mg N=254		Humira [®] /HADLIMA [®] 40 mg N=125						Humira [®] / Humira [®] 40 mg N=127	
		n	%	HADLIMA [®]		Indetermi- -nado		Geral		n	%
				n	%	n	%	n	%		
Infecções e Infestações	Infecção do Trato Respiratório Superior	4	1,6	1	0,8	5	4,0	5	4,0	0	0,0
	Infecção do Trato Urinário	5	2,0	1	0,8	2	1,6	3	2,4	0	0,0
	Bronquite	5	2,0	0	0,0	2	1,6	2	1,6	2	1,6
	Tuberculose Latente	8	3,1	0	0,0	1	0,8	1	0,8	7	5,5
	Nasofaringite	11	4,3	0	0,0	4	3,2	4	3,2	3	2,4
Investigações	Alanina Aminotransferase Aumentado	3	1,2	1	0,8	0	0,0	1	0,8	3	2,4
	Teste Complexo Positivo para Micobactéria de Tuberculose	2	0,8	1	0,8	3	2,4	4	3,2	1	0,8
Distúrbios Musculoesqueléticos e de Tecido Conjuntivo	Artrite Reumatóide	4	1,6	1	0,8	2	1,6	3	2,4	4	3,1
	Dor na coluna	5	2,0	0	0,0	3	2,4	3	2,4	2	1,6

Classe de Sistemas e Órgãos	Termo Preferido	HADLIMA [®] / HADLIMA [®] 40 mg N=254		Humira [®] /HADLIMA [®] 40 mg N=125						Humira [®] / Humira [®] 40 mg N=127	
		HADLIMA [®]		Indetermi- -nado		Geral					
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	vertebral										
Distúrbios de Sistema Nervoso	Dor de Cabeça	2	0,8	0	0,0	3	2,4	3	2,4	4	3,1

N = número de pacientes no Conjunto de Segurança 2; n = número de pacientes com TEAEs
E = frequência dos eventos adversos; TEAE = evento adverso decorrente do tratamento
Os eventos adversos foram codificados por classe de sistemas e órgãos e termo preferido utilizando o dicionário de codificação

Para o grupo de tratamento de Humira[®]/HADLIMA[®], se uma janela de tempo de atraso se sobrepuser ao período de tempo de exposição ao PI (Humira[®]) pré-transição (28 dias), então, o AE foi considerado por ser indeterminado. De outra forma, o AE foi considerado por ser atribuído ao PI pós-transição (HADLIMA[®]).

As porcentagens tiveram base no número de indivíduos no Conjunto de Segurança 2.

Conjunto de Segurança 1 (SAF1): este conjunto consistiu em todos os pacientes que administraram pelo menos 1 dose de PI durante o estudo. Pacientes que administraram o PI errado foram analisados de acordo com o tratamento real recebido.

Conjunto de Segurança 2 (SAF2): este conjunto consistiu em todos os pacientes de SAF1 que receberam pelo menos 1 dose de PI após nova randomização na Semana 24. Este conjunto foi analisado em relação aos dados após a nova randomização.

Anormalidades em alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) para HADLIMA[®] observados no Estudo SB5-G31-AR são incluídas na Tabela 36, Tabela 37 and Tabela 38.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de 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 – 1.5921.0004

Farmacêutico Responsável: Vanessa Fornias - CRF-SP nº 95.035

Registrado por:

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

Av. Dr. Chucri Zaidan, nº 1240, Edifício Diamond, 13º andar, sala 1302-A.

CNPJ nº 24.563.776/0001-88

Fabricado por:

Catalent Belgium S.p.A.

Bruxelas, Bélgica

Embalado por:

Farmaceutici Formenti S.p.A.

Origgio (VA), Itália

Importado e comercializado por:

Organon Farmacêutica Ltda.

Rua Treze de Maio, 815 – Sousas, Campinas/ SP

CNPJ 45.987.013/0001-34 - Brasil

Central de Atendimento

0800 00 00 149

contate@organon.com

 ORGANON

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (16/05/2022)

SAMSUNG BIOEPIS



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
10/03/2023		PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	02/09/2020	2968583204	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	16/05/2022	Submissão Inicial	VP/VP S	40 mg/0,8 mL