

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**ATENFE 40
ATENFE 80
(adalimumabe)**

Megalabs Farmacêutica S.A.

40 mg/0,4 mL
80 mg/0,8 mL

Solução injetável



ATENFE 40 / ATENFE 80

adalimumabe

APRESENTAÇÕES

ATENFE 40:

- Seringa preenchida com 0,4 mL da solução injetável:

Embalagem com 01 seringa preenchida + 01 envelope com lenço umedecido em álcool

Embalagem com 02 seringas preenchidas + 02 envelopes com lenço umedecido em álcool

- Caneta auto-injetora com 0,4 mL da solução injetável:

Embalagem com 01 caneta auto-injetora + 01 envelope com lenço umedecido em álcool

Embalagem com 02 canetas auto-injetoras + 02 envelopes com lenço umedecido em álcool

ATENFE 80:

- Seringa preenchida com 0,8 mL da solução injetável:

Embalagem com 01 seringa preenchida + 01 envelope com lenço umedecido em álcool

Embalagem com 02 seringas preenchidas + 02 envelopes com lenço umedecido em álcool

SOLUÇÃO INJETÁVEL

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada seringa de 0,4 mL contém:

adalimumabe 40 mg

excipientes q.s.p..... 0,4 mL (cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, água para injetáveis)

Cada caneta auto-injetora de 0,4 mL contém:

adalimumabe 40 mg

excipientes q.s.p..... 0,4 mL (cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, água para injetáveis)

Cada seringa de 0,8 mL contém:

adalimumabe 80 mg

excipientes q.s.p..... 0,8 mL (cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80, água para injetáveis)

Atenção: contém açúcar.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

MegalabsBrasil
SAC:0800 707 0987

www.megalabsbrasil.com.br

ADULTOS

Artrite reumatoide: ATENFE 40 / ATENFE 80 (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).

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.

ATENFE (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra DMARD.

Artrite psoriásica: ATENFE 40 (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.

ATENFE 40 (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação a drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs).

Espondiloartrite axial:

- **Espondilite anquilosante (EA):** ATENFE 40 (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):** ATENFE 40 (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: ATENFE 40 / ATENFE 80 (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.

ATENFE® 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) também é destinado para reduzir sinais e sintomas e induzir remissão clínica em pacientes que perderam resposta ou são intolerantes ao infliximabe.

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa: ATENFE 40 / ATENFE 80 (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.

ATENFE 40 / ATENFE 80 (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: ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é indicado para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica.

Hidradenite supurativa: ATENFE 40 / ATENFE 80 (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: ATENFE 40 / ATENFE 80 (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.

PEDIÁTRICO

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular: ATENFE 40 (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 uma DMARD. Adalimumabe pode ser utilizado em monoterapia naqueles indivíduos intolerantes ao metotrexato ou quando o uso concomitante com metotrexato é inapropriado.

Artrite relacionada à entesite: ATENFE 40 (adalimumabe) é indicado para o tratamento de artrite relacionada à entesite em pacientes pediátricos acima de 06 anos que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional.

Doença de Crohn: ATENFE 40 / ATENFE 80 (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, e que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa pediátrica: ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é indicado para o tratamento de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes pediátricos (a partir dos 06 anos de idade) que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional, incluindo corticosteroides e/ou 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que são intolerantes ou têm contraindicações médicas para essas terapias.

Uveíte pediátrica: ATENFE 40 (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.

Hidradenite supurativa em adolescentes: ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é indicado para o tratamento da hidradenite supurativa ativa moderada a grave (acne inversa) em adolescentes a partir de 12 anos de idade com resposta inadequada à terapia convencional sistêmica de hidradenite supurativa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ATENFE 40 / ATENFE 80 é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre ATENFE 40 / ATENFE 80 e o medicamento comparador Humira®.

Os estudos descritos a seguir foram realizados com o medicamento biológico comparador Humira® e constam na bula do biossimilar ATENFE 40 / ATENFE 80 em atendimento à Nota de Esclarecimento da ANVISA nº 002/2016.

ADULTOS

- ARTRITE REUMATOIDE

Adalimumabe (Humira®) foi avaliado em mais de 3.000 pacientes com artrite reumatoide (AR) em estudos clínicos. Alguns pacientes foram tratados por até 120 meses. A eficácia e a segurança de adalimumabe (Humira®) foram avaliados em cinco estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados¹⁻⁵. A dor no

local da injeção de adalimumabe (Humira® AC) 40 mg/0,4 mL em comparação com adalimumabe (Humira®) 40mg/0,8 mL foi avaliada em dois estudos randomizados, ativos, controlados, simples cego, com dois períodos de *crossover*.

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 (Humira®) a cada 2 semanas, por 24 semanas, por via subcutânea (SC).

O estudo II (DE011)² 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 (Humira®) 20 mg + placebo semanal, adalimumabe (Humira®) 40 mg + placebo semanal, adalimumabe (Humira®) 20 mg + placebo a cada 2 semanas, adalimumabe (Humira®) 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)³ 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 (Humira®) 20 mg semanalmente e injeções de adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) 40 mg/metotrexato a cada 2 semanas, por via SC, por até 10 anos⁶.

O estudo IV (STAR)⁴ 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 (Humira®) 40 mg ou placebo, por via SC, a cada 2 semanas, por 24 semanas.

O estudo V (PREMIER)⁵ 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 (Humira®) 40 mg + metotrexato a cada 2 semanas, adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) foi administrado a cada 15 dias por até 10 anos.

Os estudos VI e VII avaliaram, cada um, 60 pacientes com artrite reumatóide moderada a grave ativa com idade ≥ 18 anos. Os pacientes inscritos ou eram usuários atuais de adalimumabe (Humira®) 40 mg/0,8 mL e avaliaram sua dor média no local da injeção em pelo menos 3 cm (em uma 0-10 cm VAS) ou que nunca haviam se tratado com biológicos mas que haviam começado adalimumabe (Humira®) 40 mg / 0,8 ml. Os pacientes foram randomizados para receber uma dose única de adalimumabe (Humira®) 40 mg/0,8 mL ou adalimumabe (Humira® AC) 40 mg/0,4 mL, seguido por uma injeção única do tratamento oposto no momento de sua próxima dose.

Os resultados dos estudos I-V foram expressos em porcentagem de pacientes com melhora na artrite reumatóide usando o critério ACR de resposta.

As medidas de desfechos primários dos estudos I, II e III e a medida de desfecho secundário 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 primário 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-primário na semana 52. O estudo III também avaliou mudanças em escores de qualidade de vida como medida de desfecho co-primário.

Os principais resultados de eficácia destes estudos são apresentados a seguir (Tabela 01).

Respostas ACR

Tabela 01. Respostas ACR nos estudos clínicos controlados por placebo (porcentagem de pacientes)¹⁻³.

Respostas	Estudo I ^{a*1}		Estudo II ^{a*2}		Estudo III ^{a*3}	
	Placebo+ MTX ^c N=60	Humira [®] (adalimumabe) ^{b+} MTX ^c N=63	Placebo N=110	Humira [®] (adalimumabe) ^b N=113	Placebo+ MTX ^c N=200	Humira [®] (adalimumabe) + 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;

^b40 mg de adalimumabe (Humira[®]) a cada 2 semanas;

^cMTX=metotrexato;

*p<0,01, adalimumabe (Humira[®]) versus placebo;

ND = Não disponível.

No estudo IV, a resposta ACR 20 dos pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) foi significativamente melhor do que os pacientes tratados com placebo (p<0,001)⁴.

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^{1,3,4} ou 26 semanas², quando comparados ao placebo. No estudo III, estas melhoras foram mantidas ao longo de 52 semanas³.

Além disto, as taxas de respostas ACR foram mantidas na maioria dos pacientes seguidos na fase de extensão aberta do estudo III. Do total de 207 pacientes, 114 continuaram com adalimumabe (Humira[®]) 40 mg SC a cada 2 semanas por 60 meses. Destes, 65%, 58% e 35% apresentaram respostas ACR 20/50/70, respectivamente, no mês 60⁶.

Nos estudos I-V, os pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) atingiram melhores respostas ACR 20 e 50, quando comparados ao placebo, de forma estatisticamente significativa, após 1 ou 2 semanas após o início

do tratamento¹⁻⁵.

No estudo V, o tratamento combinado de adalimumabe (Humira[®]) com metotrexato, em pacientes com artrite reumatoide inicial, levou a respostas ACR maiores e mais rápidas do que as monoterapias com adalimumabe (Humira[®]) ou metotrexato, na semana 52, mantidas na semana 104 (Tabela 02).

Tabela 02. Respostas ACR no estudo V⁵.

Respostas	MTX N=257	Humira [®] (adalimumabe) N=274	Humira [®] (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

^avalor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de adalimumabe (Humira[®]) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^bvalor de p da comparação entre monoterapia com adalimumabe (Humira[®]) e tratamento combinado de adalimumabe (Humira[®]) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^cvalor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com adalimumabe (Humira[®]) (teste U de Mann-Whitney).

Na fase de extensão aberta do estudo V(PREMIER)⁵ 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 (Humira[®]) 40 mg a cada 15 dias, 170 pacientes continuaram com o tratamento com adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) 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 (Humira[®]) com metotrexato foi superior às monoterapias com metotrexato e adalimumabe (Humira[®]) (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 (Humira[®]) ou a terapiacombinada de adalimumabe (Humira[®]) com metotrexato que entraram no estudo de extensão aberto, 171 completaram 10 anos de tratamento com adalimumabe (Humira[®]). Dentre esses, 109 pacientes (63,7%) foram reportados por apresentar remissão aos 10 anos de tratamento.

Progressão radiográfica

No estudo III, no qual os pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) e metotrexato apresentaram significativamente menos progressão radiográfica do que os pacientes tratados apenas com metotrexato, após 6 e 12 meses (Tabela 03)³.

Tabela 03. Mudanças médias nos escores de Sharp em 12 meses (estudo III)³.

	Placebo + MTX	Humira [®] (adalimumabe)+ MTX 40 mg SC a cada 2 semanas	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 mantida por 60 meses em um subgrupo de pacientes. Dos 207 pacientes originalmente tratados com adalimumabe (Humira[®]) 40 mg SC a cada 2 semanas, 113 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 menos⁶.

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 04.

Tabela 04. Mudanças médias nos escores de Sharp na semana 52 (estudo V)⁵.

Respostas	MTX N=257 (IC 95)	Humira [®] (adalimumabe)N =274 (IC 95)	Humira [®] (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

^avalor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de adalimumabe (Humira[®]) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^bvalor de p da comparação entre monoterapia com adalimumabe (Humira[®]) e tratamento combinado de adalimumabe com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

^cvalor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com adalimumabe (Humira[®]) (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 (Humira[®]) mais metotrexato (63,8% e 61,2%, respectivamente), quando comparado ao grupo que recebeu monoterapia com adalimumabe (Humira[®]) (50,7%, p<0,002, e 44,5%, p<0,001, respectivamente) e monoterapia com metotrexato (37,4% e 33,5%), respectivamente, ambos p<0,001⁵.

Na extensão aberta do estudo V(PREMIER)⁵ 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 (Humira[®]) em monoterapia e terapia combinada com adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira®), com placebo como comparador, sendo uma medida de desfecho co-primária no estudo III. Todos os grupos tratados com adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) e metotrexato, quando comparada aos grupos tratados com monoterapia com adalimumabe (Humira®) e metotrexato ($p < 0,001$)¹⁻⁴.

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^{1,3,5}. 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 período³.

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

O uso de adalimumabe (Humira®) 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 esteroideais (AINES), por 24 semanas.⁷ No estudo II, 100 pacientes com resposta inadequada a DMARDs foram observados por 12 semanas.⁸ Os pacientes de ambos os estudos puderam entrar em uma fase aberta, onde todos receberam adalimumabe (Humira®) 40 mg SC a cada 2 semanas, por até 144 semanas.^{9,10}

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 05).

Tabela 05. Respostas ACR nos estudos controlados por placebo de adalimumabe (Humira®) para artrite psoriásica⁷.

Respostas	Estudo I ⁷		Estudo II ⁸	
	Placebo N=162	Humira® (adalimumabe)N=151	Placebo N=49	Humira® (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 (Humira®) e placebo;

** $p < 0,05$ para todas as comparações entre adalimumabe (Humira®) e placebo.

As respostas ACR foram mantidas na fase de extensão aberta por até 136 semanas⁹.

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)⁷ e semana 48 (fase aberta)¹⁰. Um escore de Sharp modificado (mTSS), que incluiu as articulações interfalangianas distais, foi usado para medir a progressão radiográfica. Adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) na semana 48, $p < 0,001$)^{9,10}. Nos pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) 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^{9,10}.

Os pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) demonstraram melhora significativa na função física, avaliada pelo HAQ e pelo SF-36 comparados aos pacientes que receberam placebo, na semana 24⁷. A melhora da função física continuou durante a fase de extensão aberta até a semana 136⁹.

- ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Adalimumabe (Humira[®]) 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.¹¹⁻¹³ O período cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, na qual os pacientes receberam apenas adalimumabe (Humira[®]) 40 mg SC a cada 2 semanas.¹⁴

No estudo I, com 315 pacientes, os resultados apresentaram melhora significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante nos pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]), quando comparados aos tratados com placebo. Uma resposta significativa foi observada na semana 2, e mantida ao longo de 24 semanas (Tabela 06).¹¹

Tabela 06. Respostas de eficácia em estudos controlados por placebo de adalimumabe (Humira[®]) para espondilite anquilosante¹¹.

Resposta	Humira [®] (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 significativo, com $p < 0,001$, $< 0,001$ para todas as comparações entre adalimumabe (Humira[®]) e placebo, nas semanas 2, 12 e 24.

^aAvaliação da EA.

^b Índice de atividade de Bath para Espondilite Anquilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

A melhora nas respostas ASAS e nos escores BASDAI foi mantida por até 2 anos¹⁴.

Pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) apresentaram melhora significativamente maior nos escores de dor, fadiga e rigidez¹⁵, 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 24¹⁶.

Tendências semelhantes (nem todas estatisticamente significativas) foram observadas no estudo II, realizado com 82 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa^{12,13}.

- ESPONDILOARTRITE AXIAL NÃO RADIOGRÁFICA (ESPONDILOARTRITE AXIAL SEM EVIDÊNCIA RADIOGRÁFICA DE EA)

A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]).

Estudo n-axSpA I

No estudo nr-axSpA I, adalimumabe (Humira[®]) 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 ativa [média basal da atividade da doença (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) de 6,4 para pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) 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 12¹⁷.

Dentre os pacientes, 33 (18%) foram tratados concomitantemente com drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e 146 (79%), com AINEs no *baseline*. O período duplo-cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, na qual os pacientes receberam adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) comparado com placebo tanto na população geral quanto em pacientes com Ressonância nuclear magnética (RNM) positivo ou PCR elevada (Tabelas 07 e 08). 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 (Tabelas 07 e 08)¹⁷⁻¹⁹.

Tabela 07. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I placebo-controlado de adalimumabe (Humira[®])^{18, 19}.

Duplo-cego Resposta na semana 12	Placebo N=94	Humira [®] (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%**
ASDASc,d,e	-0,3	-1.0***

ASDAS Doença Inativa	4%	24%***
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**

^aAvaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites;

^b*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*;

^cScore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante;

^dalteração média do *baseline*;

^eN=91 no placebo e N=87 para adalimumabe (Humira[®]);

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

^g*Health Assessment Questionnaire* modificado pela espondiloartropatias;

^hProteína C-Reativa ultra-sensível(mg/L);

ⁱN=73 no placebo e N=70 para adalimumabe (Humira[®]);

^j*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*;

^kN=84 no placebo e para adalimumabe (Humira[®]);

^lN=82 no placebo e N=85 para adalimumabe (Humira[®]);

^mN=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 08. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I placebo-controlado de adalimumabe (Humira[®]) para (População com RNM positivo e/ou PCR elevado)^{#17,19}.

Duplo-cego Resposta na semana 12	Placebo N=73	Humira [®] (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**

^aAvaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites;

^b*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*;

^cScore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante;

^dalteração média do *baseline*;

^cN=72 no placebo e N=66 para adalimumabe (Humira[®]);

^fShort Form-36 Health Status SurveyTM Versão 2 pontuação de componente físico;

^gHealth Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias;

^hProteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L);

ⁱN=54 no placebo e N=50 para adalimumabe (Humira[®]);

^jSpondyloarthritis Research Consortium of Canada;

^kN=64 no placebo e para adalimumabe (Humira[®]);

^lN=62 no placebo e n= 65 para adalimumabe (Humira[®]);

^mN=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 09. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I aberto de extensão de adalimumabe (Humira[®])^{18,19}.

Endpoint	Semana 24	Semana 68	Semana 156
	N=171	N=145	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 Inativa	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

^aAvaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites;

^bBath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;

^cScore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante;

^dalteração média do baseline;

^eShort Form-36 Health Status SurveyTM Versão 2 pontuação de componente físico;

^fHealth Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias;

^gProteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L);

^hN=170;

ⁱN=120;

^jN=163;

^kN=140;

^lN=118;

^mN=177;

ⁿN=151, semana 52;

^oN=121;

^pN=131;

^qN=112;

^rN=97;

[#]análise dos casos observados.

Tabela 10. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I aberto de extensão de adalimumabe (Humira®) para (População com RNM positivo e/ou PCR elevado)^{18,19}.

<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 Inativa	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

^aAvaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites;

^b*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*;

^cScore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante;

^dAlteração média do *baseline*;

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

^f*Health Assessment Questionnaire* modificado pela espondiloartropatias;

^gProteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)

^hN=96 ;

ⁱN=129;

^jN =110;

^kN=93;

^lN=95;

^mN=138;

ⁿN=116, semana 52;

^oN=96;

^pN=97;

^qN=83;

^rN=75;

[#]análise dos casos observados.

Inibição da inflamação

Foram mantidas melhoras significativas dos sinais da inflamação como medidos pelo hs-CRP e MRI para as articulações sacroilíacas e a coluna em pacientes tratados com adalimumabe (Humira®) 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. Adalimumabe (Humira®) 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, respectivamente¹⁷⁻¹⁹.

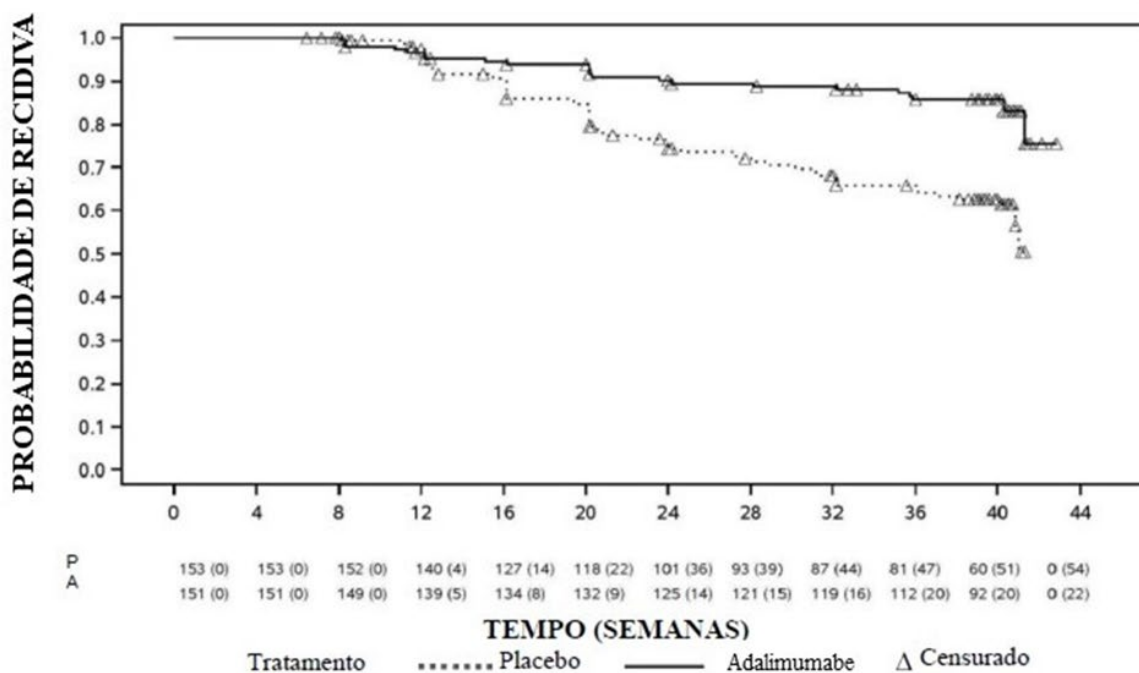
Estudo nr-axSpA II

Foram avaliados 673 pacientes com nr-axSpA ativa (atividade média base da doença [BASDAI] de 7,0) os

quaistiveram uma resposta inadequada a ≥ 2 AINEs ou uma intolerância ou contraindicação para os AINEs; e que foram incluídos no período de estudo aberto nr-axSpA II, durante o qual receberam adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) 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 recidiva da doença durante o período duplo-cego foram autorizados a terapia de resgate com adalimumabe (Humira[®]) 40 mg por pelo menos 12 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi a 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 (Humira[®]) 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 1).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo de remissão no estudo nr-axSpA II.



P = Placebo [Número em Risco (recidiva)]; A = adalimumabe (Humira[®]) [Número em risco (recidiva)].

Entre os 68 pacientes que apresentaram recidivada doença no grupo alocado para descontinuação do tratamento, 65 completaram 12 semanas de terapia de resgate com adalimumabe (Humira[®]), 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 (Humira[®]) 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 11).

Tabela 11. Resposta à eficácia no período controlado por placebo para o estudo nr-axSpA II.

Duplo-cego	Placebo	Humira®
Resposta na semana 68	N=153	(adalimumabe)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%***

^aAvaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites;

^bBaseline é definida como baseline aberta quando os pacientes tem doença ativa;

^cScore da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante;

^dAgravamento 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 (Humira®) foram avaliadas em mais de 1.400 pacientes com doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave (*Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* ≥ 220 e ≤ 450) em estudos duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo. Nestes estudos foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores.

A indução de remissão clínica (definida como CDAI < 150) foi avaliada em dois estudos, Estudo I²⁰ de DC (M02-403) e Estudo II²¹ de DC (M04-691). No Estudo I²⁰ 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 (Humira®) 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 II²¹ de DC, 325 pacientes que tinham perdido resposta ou eram intolerantes ao infliximabe foram randomizados para receber ou 160 mg adalimumabe (Humira®) 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.

Maior porcentagem de pacientes tratados com 160/80 mg de adalimumabe (Humira®) 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 I²⁰ de DC), ou terem perdido resposta ou terem sido intolerantes ao infliximabe (Estudo II²¹ de DC) - Tabela 12.

Tabela 12. 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	Humira® (adalimumabe)160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira® (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 III²² de DC (M02-404). No Estudo III²² de DC, 854 pacientes receberam de forma aberta 80 mg de adalimumabe (Humira[®]) 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 III²² de DC (CHARM), na semana 4, 58% dos pacientes (499 dos 854) apresentavam resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Os índices de manutenção da remissão e de resposta clínica estão representados na Tabela 13. Os índices de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a um antagonista de TNF.

Tabela 13. Manutenção de remissão e resposta clínica no estudo III²² de DC (porcentagem de pacientes).

	Placebo	40 mg de Humira [®] (adalimumabe) em semanas alternadas	40 mg de Humira [®] (adalimumabe) semanal
Semana 26	N=170	N=172	N=157
Remissão Clínica	17%	40%*	47%*
Resposta Clínica (CDAI \geq 70)	28%	54%*	56%*
Semana 56	N=170	N=172	N=157
Remissão Clínica	12%	36%*	41%*
Resposta Clínica (CDAI \geq 70)	18%	43%*	49%*

Remissão clínica corresponde a CDAI < 150 e resposta clínica a diminuição de pelo menos 70 pontos no CDAI em relação à avaliação inicial. * p < 0,001 para adalimumabe vs. Placebo; ** p < 0,02 para adalimumab versus placebo.

Nos Estudos I²⁰ e II²¹ 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 (Humira[®]) 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 56²³.

No Estudo I²⁰, 117 dos 276 pacientes com DC e 272 dos 777 pacientes do Estudo II²¹ e III²² foram acompanhados por pelo menos 3 anos em terapia aberta com adalimumabe (Humira[®]). 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.

Dos 854 pacientes (a partir de estudo DC III), 117 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 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 (32,9%) dos 70 pacientes no grupo com adalimumabe, e em 6 (12,8%) dos 47 no grupo placebo.

Um estudo endoscópico (M05-769) que envolveu 135 pacientes, indicou um efeito de adalimumabe (Humira[®]) na cicatrização da mucosa. Dos pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]), 27,4% 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 (Humira®) na semana 52 contra 0% dos pacientes-placebo ($p < 0,001$)²⁴.

– COLITE ULCERATIVA OU RETOCOLITE ULCERATIVA

A segurança e eficácia de múltiplas doses de adalimumabe (Humira®) 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 estavam 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 tinham um histórico de malignidade tratada com sucesso diferente de carcinoma cutâneo de células escamosas não metastáticas ou basocelular e/ou carcinoma localizado no colo do útero, ou uma história de listeria, histoplasmose, infecção crônica ou ativa da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana, síndrome da imunodeficiência, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, ou tuberculose não tratada (TB) também foram excluídos, bem como os pacientes cuja endoscopia mostrou evidências de displasia ou malignidade. No estudo UC-I²⁵, 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 (Humira®) na semana 0 seguido por 80 mg na semana 2, ou 80 mg de adalimumabe (Humira®) na semana 0 seguido por 40 mg na semana 2. Depois da semana 2, pacientes que receberam adalimumabe (Humira®) nas semanas anteriores, receberam 40 mg de adalimumabe (Humira®) a cada 14 dias. A remissão clínica (definida como escore Mayo ≤ 2 sem subtotal > 1) foi avaliada na semana 8.

No estudo UC-II²⁶, 248 pacientes receberam 160 mg de adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) atingiram a remissão clínica *versus* o placebo na semana 8 em porcentagens 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, dentre os tratados com adalimumabe (Humira®) que estavam em remissão na semana 8, 21 (51%) dos 41 estavam em remissão na semana 52. Os resultados do estudo UC-II estão apresentados na Tabela 14 tanto para população total quanto para pacientes que tinham respondido na semana 8 de tratamento por escore total Mayo.

Tabela 14. Resposta, remissão e cicatrização de mucosa no estudo UC-II (percentual de pacientes).

	Placebo	40 mg de Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas, no geral	40 mg de Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas, responsivos na Semana 8
Semana 52	N=246	N=248	N=125
Resposta Clínica	18%	30%*	47%
Remissão Clínica	9%	17%*	29%
Cicatrização de mucosa	15%	25,0%*	41%
Remissão sem esteroides para ≥ 90 dias ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)	20,0%

Semana 8 e 52			
Resposta sustentada	12%	24%*	-
Remissão sustentada	4%	8%*	-
Cicatrização da mucosa sustentada	11%	19%*	-

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 (Humira[®]) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

** $p < 0,001$ para adalimumabe (Humira[®]) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

^aDaqueles 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 (Humira[®]) 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 (Humira[®]).

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 (Humira[®]), 74% (268 dos 360) continuaram em remissão clínica por escore parcial Mayo.

Taxas de hospitalização

Ao longo de 52 semanas dos estudos UC-I e UC-II, foram observadas taxas inferiores de hospitalizações por todas as causas e hospitalizações relacionadas com a colite ulcerativa para o grupo tratado com adalimumabe (Humira[®]) em comparação com o grupo placebo. O número de hospitalizações por todas as causas no grupo tratado com adalimumabe (Humira[®]) foi de 0,18 por pacientes por ano *versus* 0,26 por pacientes por ano no grupo placebo e os valores correspondentes para as hospitalizações relacionadas com a colite ulcerativa foram de 0,12 por paciente/ano vs. 0,22 por paciente/ano.

Qualidade de vida

No estudo UC-II, 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 (Humira[®]) comparado com placebo ($p = 0,007$).

- PSORÍASE EM PLACAS

A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira[®]) 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 a terapia sistêmica ou fototerapia. Dos pacientes envolvidos nos estudos de psoríase fase I e II, 73% receberam terapia sistêmica prévia ou fototerapia. A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira[®]) 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 a terapia sistêmica²⁷.

O Estudo I²⁸ de psoríase (M03-656 - REVEAL) avaliou 1.212 pacientes durante três períodos de tratamento. No período A, os pacientes receberam placebo ou adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) 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 (Humira®) 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 II²⁹ de psoríase (M04-716 - CHAMPION) comparou a eficácia e segurança de adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) seguida por 40 mg em semanas alternadas (iniciando uma semana após a dose inicial) durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação de adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) foi administrado por pelo menos mais 108 semanas.

Nos Estudos I²⁸ e II²⁹ de Psoríase, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI 75 na semana 16, em relação à avaliação inicial (ver Tabelas 15 e 16).

Tabela 15. Estudo I²⁸ de Psoríase (REVEAL) - Resultados de eficácia na Semana 16.

	Placebo N=398 n (%)	Humira® (adalimumabe) 40 mg em semanas alternadas N=814 n %
PASI $\geq 75^a$	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

^aa porcentagem de pacientes que atingiram resposta PASI 75 foi calculada como uma taxa centroajustada.

^bp<0,001 adalimumabe (Humira®) vs. Placebo

Tabela 16. Estudo II²⁹ de Psoríase (CHAMPION) - Resultados de eficácia na Semana 16.

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira® (adalimumabe) 40 mg em semanas alternadas 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 (Humira®) vs. Placebo;

^b p<0,001 adalimumabe (Humira®) vs. MTX;

^c p<0,01 adalimumabe (Humira®) vs. placebo;

^d p<0.05 adalimumabe (Humira®) vs. MTX

No Estudo I de psoríase, 28% dos pacientes que tiveram resposta PASI 75 e que foram de novo aleatorizados

para placebo à Semana 33, comparativamente a 5% dos que continuaram com adalimumabe (Humira[®]), $p < 0,001$, atingiram “perda de resposta adequada” (pontuação PASI após a Semana 33 e ou antes da Semana 52 que resultou numa resposta $< \text{PASI } 50$ em relação à avaliação basal, com mínimo de 6 pontos de aumento na pontuação PASI em relação à Semana 33). Dos pacientes que não tiveram uma resposta adequada após a nova aleatorização para placebo e que depois foram integrados em ensaios de extensão de fase aberta, 38% (25/66) e 55% (36/66) recuperaram resposta PASI 75 após 12 e 24 semanas do novo tratamento, respetivamente.

Um total de 233 de pacientes que atingiram a resposta PASI 75 na semana 16 e na semana 33 receberam continuamente adalimumabe (Humira[®]) 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 dos 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 significativas no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), em relação aos valores basais quando comparadas com placebo (Estudos I³⁰ e II³¹) e MTX (Estudo II³¹). No Estudo I²⁸ 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 III²⁷ de psoríase (REACH) comparou a eficácia e segurança de adalimumabe (Humira[®]) *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 (Humira[®]) 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 alteradas (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 (Humira®) 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 17). A melhora percentual no NAPSI foi estatística e significativamente maior em pacientes com adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) 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 (Humira®) 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 17. Resultados de Eficácia na Semana 26.

Endpoint	Placebo N = 108	Humira® (adalimumabe) 40 mg em semanas alternadas. N = 109
\geq mNAPSI 75 (%)	3,4	46,6 ^a
PGA-F claro/ mínimo e \geq 2 pontos de melhora em relação ao basal (%)	6,9	48,9 ^a

^a p < 0.001, adalimumabe (Humira®) vs. Placebo.

Os pacientes tratados com adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) 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 (Humira®) até a Semana 52, 65,0 % atingiram resposta em mNAPSI 75 e 61,3% atingiram resposta em PGA-F claro/ mínimo e \geq 2 pontos de melhora em relação ao basal.

- HIDRADENITE SUPURATIVA

A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira®) foi avaliada através de estudos placebo-controlado, duplo-cego 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 – PIONEER I)³² avaliou 307 pacientes em dois períodos de tratamento. No Período A, os pacientes receberam placebo ou adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) no Período A foram randomizados novamente no Período B para um dos três grupos de tratamento (40 mg de adalimumabe (Humira®) a cada semana, 40 mg de adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) a cada semana no Período B.

O estudo HS-II (M11-810 - PIONEER II)³² avaliou 326 pacientes em dois períodos de tratamento. No Período A, pacientes receberam placebo ou adalimumabe (Humira[®]) 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.

Dos pacientes, 19,3% continuaram a terapia oral de base com antibióticos durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, pacientes que receberam adalimumabe (Humira[®]) no Período A foram randomizados novamente no Período B para um dos três grupos de tratamento (40 mg de adalimumabe (Humira[®]) a cada semana, 40 mg de adalimumabe (Humira[®]) 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 inscrever em um estudo aberto de extensão no qual 40 mg de adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) *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 18a). Os pacientes tratados com adalimumabe (Humira[®]) apresentaram redução significativa no risco de agravamento da doença durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Tabela 18a. Resultados de Eficácia na Semana 12 nos Estudos HS-I e HS-II.

Desfecho	Estudo HS-I		Estudo HS-II	
	Placebo	40 mg de Humira [®] (adalimumabe) semanalmente	Placebo	40 mg de Humira [®] (adalimumabe) semanalmente
Resposta Clínica de hidradenite supurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Redução da dor $\geq 30\%$ ^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 (Humira[®]) *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.

Dentre os pacientes que foram randomizados para adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) 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).

Nos pacientes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à Semana 12, com adalimumabe (Humira®) 40 mg semanalmente, a taxa de HiSCR na semana 36 foi superior nos pacientes que continuaram com adalimumabe (Humira®) semanal, comparativamente com os pacientes nos quais a frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas, ou nos quais o tratamento foi suspenso (ver Tabela 18b).

Tabela 18b. Proporção de pacientes^a que alcançaram HiSCR^b nas Semanas 24 e 36 depois de reatribuição de tratamento de adalimumabe (Humira®) semanal na Semana 12.

	Placebo (suspensão de tratamento) N = 73	Humira® (adalimumabe) 40 mg em semanas alternadas N = 70	Humira® (adalimumabe) 40 mg N = 70
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Pacientes com, pelo menos, uma resposta parcial para adalimumabe (Humira®) 40 mg, semanalmente, após 12 semanas de tratamento.

^b Pacientes que apresentaram perda de resposta ou sem melhoria (de acordo com os critérios específicos do protocolo) foi solicitada a descontinuação dos estudos e foram considerados como não respondedores.

Entre os pacientes que foram pelo menos respondedores parciais à Semana 12, e que receberam o tratamento com adalimumabe (Humira®) semanalmente, em contínuo, a taxa HiSCR na Semana 48 foi de 68,3% e na Semana 96 foi de 65,1%. O tratamento a longo prazo com adalimumabe (Humira®) 40 mg semanalmente durante 96 semanas não revelou quaisquer novas informações de segurança.

Nos Estudos HS-I e HS-II, nos pacientes cujo tratamento com adalimumabe (Humira®) foi suspenso na semana 12, a taxa de HiSCR, 12 semanas após a reintrodução de adalimumabe (Humira®) 40 mg semanal, voltou a atingir níveis semelhantes aos observados antes da suspensão (56,0%).

- UVEÍTE

A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira®) 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)³³ e Estudo UV II (M10-880)³⁴]. Os pacientes receberam placebo ou adalimumabe (Humira®) 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 imunossuppressores 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 (Humira®) *versus* os pacientes que receberam placebo (veja Tabela 19). Os dois estudos demonstraram um efeito rápido e sustentado de adalimumabe (Humira®) na taxa de falha do tratamento *versus* placebo (veja Figura 02).

Tabela 19. 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

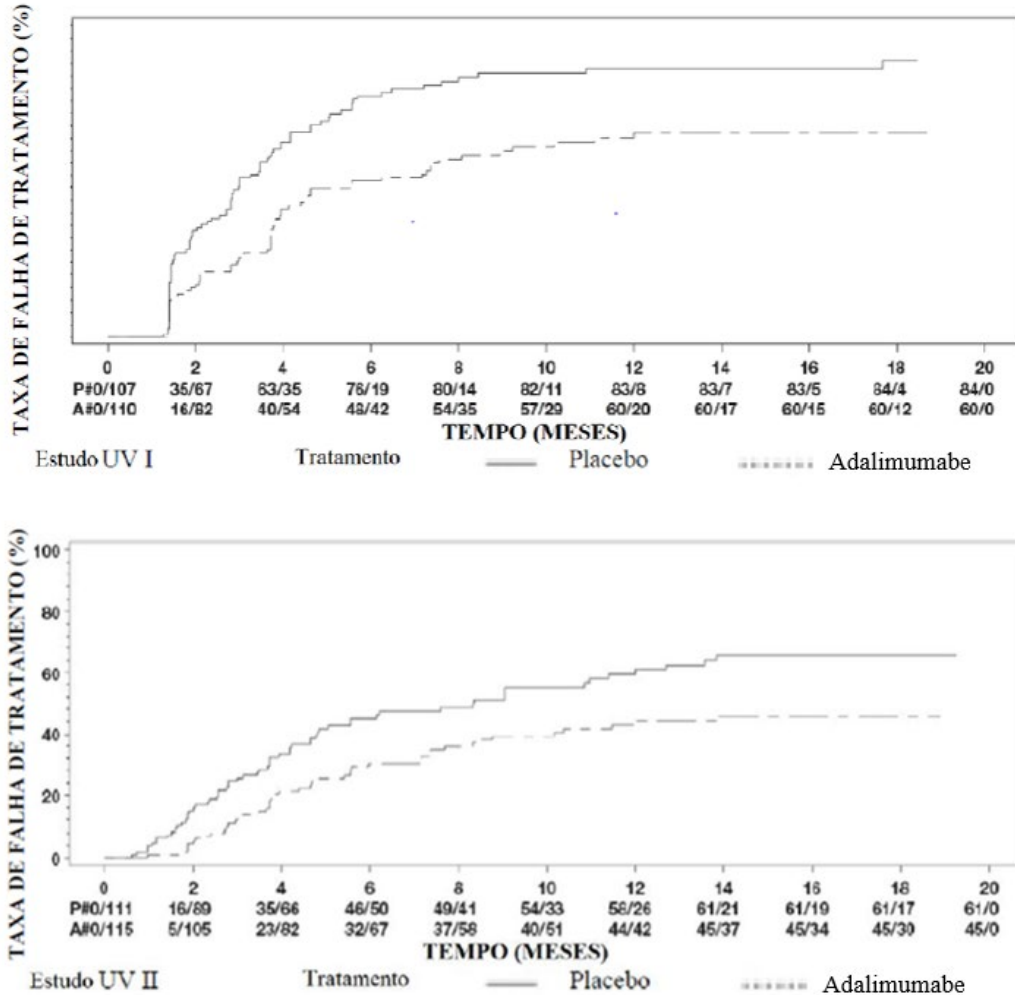
Nota: A falha do tratamento a partir da Semana 06 (Estudo UV I), ou a partir da Semana 02 (Estudo UV II) foi considerada como um evento. Desistências devido a outras razões que não a falha do tratamento foram censuradas no momento da desistência.

^aHR (hazard ratio) de adalimumabe *vs.* placebo de regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator;

^bvalor de p bilateral a partir do teste log rank;

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

Figura 02. 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).



Nota: P# = placebo (Número de Eventos/Número em Risco); A# = adalimumabe (Humira®) (Número de Eventos/Número em Risco).

Em ambos os estudos, todos os componentes para o desfecho primário contribuíram acumulativamente para a diferença global entre os grupos adalimumabe (Humira®) e placebo (Tabela 20).

Tabela 20. Componentes de Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II.

Componente de tempo para falha do tratamento	UV I			UV II		
	HR ^a	CI	Valor p ^b	HR ^a	CI	Valor p ^b
Novas lesões ativas inflamatórias	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 deturvaçãovítrea	0,32	(0,18 – 0,58)	< 0,001	0,79	(0,34 – 1,81)	0,569
Melhor correção da acuidade visual	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 à outras razões que não a falha do tratamento foram censuradas no momento da desistência.

^aHR (hazard ratio) de adalimumabe vs. placebo de regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator;

^bvalor de p bilateral 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 a 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. Dentre 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 (Humira[®]) resultou em manutenção das funções relacionadas à visão e a qualidade de vida relacionada à saúde, como medido pela NEI VFQ-25.

POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

– ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR

A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) foram avaliadas em um estudo³⁵ 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 (Humira[®]), 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 21.

Tabela 21. 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 16ª semana foram elegíveis para serem randomizados para a fase duplo-cego e receberam adalimumabe (Humira®) 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

≥ 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 22. Resposta Ped ACR 30 no estudo AIJ.

Grupo	MTX		Sem MTX	
Fase OL-LI 16 semanas				
Resposta Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4 % (64/86)	
Duplo-cego	Humira® (adalimumabe) (N=38)	Placebo (N=37)	Humira® (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 48ª semana significativamente superior que aqueles pacientes tratados com placebo.

^b p = 0,015;

^c p = 0,031.

Entre aqueles que responderam até a 16ª semana (N = 144), a resposta pediátrica ACR 30/50/90 foi mantida por até seis anos na fase OLE em pacientes que receberam adalimumabe (Humira®) 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 (Humira®) e MTX comparados com adalimumabe (Humira®) isoladamente. Dos 171 pacientes, 27 (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 (Humira[®]) foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico³⁶ 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 (Humira[®]) 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. Dentre 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 (Humira[®]) durante este período de tempo. Em geral, 20 pacientes foram tratados durante 60 semanas ou mais.

- ARTRITE RELACIONADA À ENTESITE

A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira[®]) 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 (Humira[®]) 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 (Humira[®]) 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 adalimumabe (Humira[®]) 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 PEDIÁTRICA

Adalimumabe (Humira[®]) foi avaliado em um estudo clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico³⁷ 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 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 23.

Tabela 23. 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

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 22. Taxas de descontinuação de corticosteróides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. 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 25).

Tabela 25. 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 26. Estudo de DC Pediátrico – descontinuação de corticosteróides ou imunomoduladores e remissão das fístulas.

	Dose Padrão (40/20 mg a cada 14 dias)	Dose Inferior (20/10 mg a cada 14 dias)	Valor p ¹
Descontinuação de corticosteróides	N=33	N=38	
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 significativos (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 significativas 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 (Humira®), 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

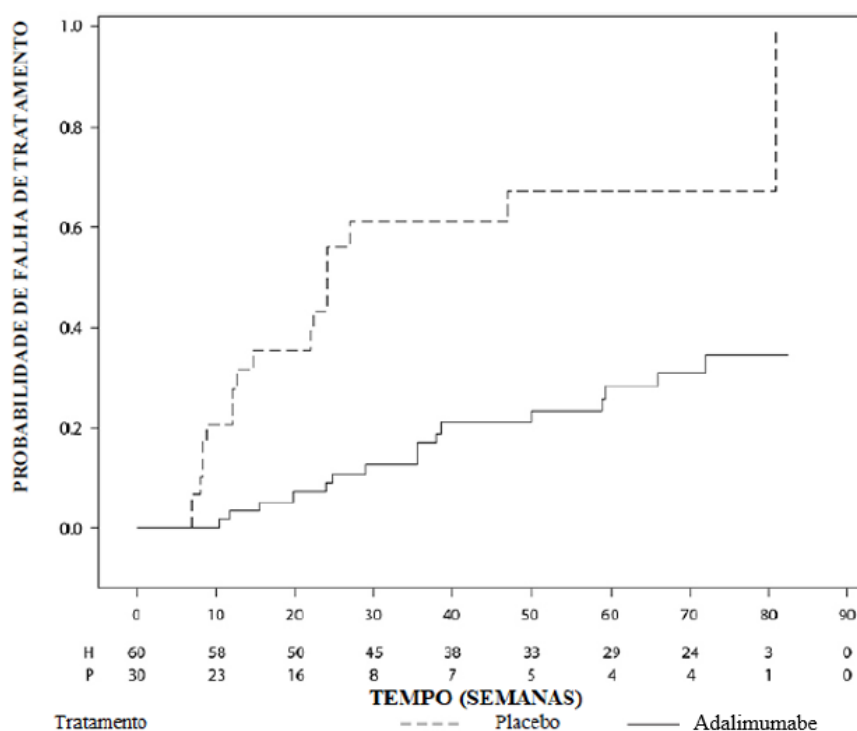
A segurança e eficácia de adalimumabe (Humira®) foram avaliadas em um estudo controlado³⁸, randomizado, duplo-cego, realizado em 90 pacientes pediátricos de 02 a < 18 anos com uveíte não infecciosa anterior, associada à AIJ ativa, que foram refratários a pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. 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 Figura 3, 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 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 3: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo de falha do tratamento no estudo UV Pediátrico.



- COLITE ULCERATIVA OU RETOCOLITE ULCERATIVA PEDIÁTRICA

A segurança e a eficácia de adalimumabe (Humira®) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em 93 pacientes pediátricos dos 5 aos 17 anos de idade com colite ulcerativa moderada a grave (escore Mayo de 6 a 12 e com subtotal de endoscopia de 2 a 3 pontos, confirmado pela leitura de endoscopia central), que apresentaram resposta inadequada ou intolerância à terapia convencional. Aproximadamente 16% dos pacientes do estudo haviam falhado em tratamento prévio com anti-TNF. Os pacientes que receberam corticosteroides na inscrição tiveram permissão para diminuir sua terapia com corticosteroides após a Semana 4.

No período de indução do estudo, 77 pacientes foram randomizados 3:2 para receber tratamento duplo-cego com adalimumabe (Humira®) na dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1 e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2; ou uma dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1 e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2. Ambos os grupos receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) na Semana 4 e na Semana 6. Após uma alteração no desenho do estudo, os 16 pacientes restantes que participaram do período de indução receberam tratamento aberto com adalimumabe na dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1 e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

Na Semana 8, 62 pacientes que demonstraram resposta clínica pelo escore parcial Mayo (*Partial Mayo Score - PMS*; definido como uma diminuição no PMS ≥ 2 pontos e $\geq 30\%$ em relação ao valor basal) foram randomizados igualmente para receber tratamento de manutenção duplo-cego na dose de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) a cada semana (ew) ou uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas (eow). Antes de uma alteração no desenho do estudo, 12 pacientes adicionais que demonstraram resposta clínica pelo PMS foram randomizados para receber placebo, mas não foram incluídos na análise confirmatória de eficácia.

O agravamento da doença foi definido como um aumento no PMS de 3 pontos (para pacientes com PMS de 0 a 2 na Semana 8), 2 pontos (para pacientes com PMS de 3 a 4 na Semana 8) ou 1 ponto (para pacientes com PMS de 5 a 6 na Semana 8).

Os pacientes que preencheram os critérios para agravamento da doença na Semana 12 ou após foram randomizados para receber uma dose de re-indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) ou uma dose de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) e continuaram a receber seu respectivo regime de dose de manutenção posteriormente.

Resultados de eficácia

Os desfechos co-primários do estudo foram remissão clínica por PMS (definida como $PMS \leq 2$ e nenhum escore individual > 1) na Semana 8 e remissão clínica por FMS (*Full Mayo Score*) (definido como escore de Mayo ≤ 2 e nenhum subescore individual > 1) na Semana 52 em pacientes que alcançaram resposta clínica por PMS na Semana 8.

As taxas de remissão clínica por PMS foram comparadas com placebo externo na Semana 8 para pacientes em cada um dos grupos de indução duplo-cego de adalimumabe (Humira®) e para os grupos de dose de indução combinada duplo-cego (Tabela 28).

Tabela 27. Remissão clínica por PMS na Semana 8.

	Placebo Externo	Humira® (adalimumabe) ^a Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1	Humira® (adalimumabe) ^{b,c} Máximo de 160 mg na Semana 0 e na Semana 1	Grupos de doses de indução combinadas de Humira® (adalimumabe) ^c
Remissão clínica	19,83%	13/30 (43,3%) [valor nominal de p = 0,001]	28/47 (59,6%) [valor nominal de p < 0,001] ^d	41/77 (53,2%) [valor nominal de p < 0,001] ^d

^aAdalimumabe (Humira®) 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

^bAdalimumabe (Humira®) 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

^c Não incluindo a dose de indução aberta de adalimumabe (Humira®) 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) nas Semanas 0 e 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

^d Estatisticamente significativo vs. placebo externo controlando o nível de significância múltipla de 5%.

Nota 1: Ambos os grupos de indução receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) nas Semanas 4 e 6.

Nota 2: Pacientes com valores ausentes na Semana 8 foram considerados como não tendo atingido o desfecho.

Na Semana 52, remissão clínica por FMS nos respondedores da Semana 8, resposta clínica por FMS (definida como uma redução no escore de Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ dos valores basais) nos respondedores da Semana 8, cicatrização da mucosa (definida como subescore de endoscopia de Mayo ≤ 1) nos respondedores da Semana 8, remissão clínica por FMS nos remetentes da Semana 8 e a proporção de indivíduos em remissão livre de corticosteroide por FMS em respondedores da Semana 8 foi avaliada em pacientes que receberam adalimumabe (Humira®) nas doses máximas de manutenção duplo-cegas de 40 mg em semanas alternadas (0,6 mg/kg) e doses máximas de manutenção de 40 mg a cada semana (0,6 mg/kg), e para os grupos de doses de manutenção combinadas duplo-cego (Tabela 29).

Tabela 28. Resultados de eficácia na Semana 52.

	Placebo Externo	Humira® (adalimumabe) ^a Máximo de 40 mg em semanas alternadas	Humira® (adalimumabe) ^b Máximo de 40 mg a cada semana	Grupos de doses de manutenção combinadas de Humira® (adalimumabe)
Remissão clínica em respondedores PMS da Semana 8	18,37%	9/31 (29,0%) [valor nominal de p = 0,125]	14/31 (45,2%) [valor nominal de p < 0,001] ^c	23/62 (37,1%) [valor nominal de p < 0,001] ^c
Resposta clínica em respondedores PMS da Semana 8	26,10%	19/31 (61,3%) [valor nominal de p < 0,001] ^c	21/31 (67,7%) [valor nominal de p < 0,001] ^c	40/62 (64,5%) [valor nominal de p < 0,001] ^c
Cicatrização da mucosa em respondedores PMS da Semana 8	22,03%	12/31 (38,7%) [valor nominal de p = 0,025]	16/31 (51,6%) [valor nominal de p < 0,001] ^c	28/62 (45,2%) [valor nominal de p < 0,001] ^c
Remissão clínica em remetentes PMS da Semana 8	14,79%	9/21 (42,9%) [valor nominal de p < 0,001]	10/22 (45,5%) [valor nominal de p < 0,001] ^c	19/43 (44,2%) [valor nominal de p < 0,001] ^c
Remissão livre de corticosteroide em respondedores PMS da Semana 8 ^d	24,08%	4/13 (30,8%) [valor nominal de p = 0,573]	5/16 (31,3%) [valor nominal de p = 0,502]	9/29 (31,0%) [valor nominal de p = 0,381]

^aAdalimumabe (Humira®) 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas.

^bAdalimumabe (Humira®) 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) a cada semana.

^cEstatisticamente significativo vs. placebo externo controlando o nível de significância múltipla de 5%.

^dEm pacientes recebendo corticosteroides concomitantes no início do estudo.

Nota: Pacientes com valores ausentes na Semana 52 ou que foram randomizados para receber tratamento de reindução ou manutenção foram considerados não respondedores para os desfechos da Semana 52.

Aproximadamente 16% dos pacientes no estudo haviam falhado no tratamento prévio com anti-TNF com infliximabe. A eficácia do adalimumabe nesses pacientes foi reduzida em comparação com pacientes virgens de anti-TNF.

Os objetivos exploratórios adicionais de eficácia incluíram a resposta clínica de acordo com o Índice de Atividade de Colite Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) (definida como uma diminuição do PUCAI \geq 20 pontos em comparação com os valores iniciais) e a remissão clínica de acordo com o PUCAI (definida como PUCAI < 10) na Semana 8 e na Semana 52 (Tabela 30).

Tabela 29. Resultados dos objetivos exploratórios de acordo com o PUCAI.

	Semana 8	
	Adalimumabe ^a Máximo de 160 mg na Semana 0/Placebo na Semana 1 N=30	Adalimumabe ^{b,c} Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1 N=47
Remissão clínica de acordo com o PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Semana 52	
	Adalimumabe ^d	Adalimumabe ^e

	Máximo de 40 mg em semanas alternadas N=31	Máximo de 40 mg semanalmente N=31
Remissão clínica de acordo com o PUCAI em respondedores PMS na Semana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI em respondedores PMS na Semana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumabe 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

^b Adalimumabe 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

^c Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de Adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

^d Adalimumabe 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas.

^e Adalimumabe 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg), semanalmente.

Nota 1: Ambos os grupos de indução receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) na Semana 4 e na Semana 6.

Nota 2: Considerou-se que os pacientes com valores em falta na Semana 8 não atingiram os objetivos.

Nota 3: Os pacientes com valores em falta na Semana 52 ou que foram aleatorizados para receberem tratamento de reindução ou manutenção foram considerados como não respondedores quanto aos objetivos da Semana 52.

Dos pacientes tratados com adalimumabe que receberam tratamento de reindução durante o período de manutenção, 2/6 (33%) obtiveram resposta clínica de acordo com a FMS na Semana 52.

- HIDRADENITE SUPURATIVA EM ADOLESCENTES

Não existem ensaios clínicos com adalimumabe (Humira® AC) em pacientes adolescentes com hidradenite supurativa (HS). A eficácia de adalimumabe (Humira® AC) para o tratamento de pacientes adolescentes com HS é prevista com base na eficácia demonstrada, na relação exposição-resposta em pacientes adultos com HS e na probabilidade de que o curso da doença, a fisiopatologia e os efeitos do medicamento sejam substancialmente semelhantes aos dos adultos com os mesmos níveis de exposição. Prevê-se que o esquema de dosagem recomendado de HS para adolescentes de 40 mg a cada duas semanas forneça eficácia semelhante à observada em pacientes adultos com HS recebendo a dose recomendada de 40 mg todas as semanas. A segurança da dose recomendada de adalimumabe (Humira® AC) na população adolescente com HS é baseada no perfil de segurança de indicação cruzada de adalimumabe (Humira® AC) em pacientes adultos e pediátricos com doses semelhantes ou mais frequentes.

Qualidade de Vida

Foram observadas melhoras clinicamente significativas em relação aos valores basais no IMPACT III e nos escores do questionário de Produtividade no Trabalho e Comprometimento de Atividade (*Work Productivity and Activity Impairment* - WPAI) do cuidador para os grupos tratados com adalimumabe.

Foram observados aumentos clinicamente significativos (melhora) dos valores basais na velocidade de crescimento nos grupos tratados com adalimumabe, e aumentos clinicamente significativos (melhora) em relação aos valores basais no índice de massa corporal foram observados em indivíduos sob a dose de manutenção de adalimumabe (Humira®) de no máximo 40 mg (0,6 mg / kg) a cada semana.

RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA COM ATENFE (AVT02)

Os dados de eficácia foram fornecidos a partir de um estudo randomizado, duplo-cego, de braços paralelos, de 2 estágios, controlado por ativo, destinado a demonstrar eficácia semelhante e comparar a segurança e a

imunogenicidade do AVT02 (ATENFE) e do produto de referência Humira em pacientes com PsO (Psoríase em placas) crônica moderada a grave que tiveram falha anterior, resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos uma terapia antipsoriática sistêmica (Estudo AVT02-GL-301)³⁹.

A população de pacientes PsO foi selecionada para o estudo comparativo de eficácia e segurança, uma vez que essa condição é considerada um ambiente sensível para detectar diferenças entre os biossimilares de adalimumabe e Humira, e tem uma grande utilização clínica, imunogenicidade e experiência de segurança entre os vários biossimilares de Humira licenciados. Além disso, terapias imunossupressoras concomitantes que podem interferir nos efeitos do tratamento e na imunogenicidade geralmente não são usadas nesta indicação.

No estudo AVT02-GL-301, os dados demográficos e as características BL (linha de base) foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento na triagem. Considera-se que a população selecionada foi sensível para detectar potenciais diferenças na eficácia e segurança (incluindo imunogenicidade) entre AVT02 e Humira.

A população de pacientes consistia em pacientes adultos do sexo masculino e feminino de 18 a 71 anos com PsO crônica ativa, mas clinicamente estável, moderada a grave. Os pacientes elegíveis deveriam ter uma pontuação PASI ≥ 12 (*Psoriasis Area and Severity Index* - Índice de área e gravidade da psoríase), uma pontuação sPGA ≥ 3 (*Static Physicians Global Assessment*) e uma BSA (*Body surface area* - Área de superfície corporal) total $\geq 10\%$. Os tamanhos das amostras no FAS (*Full Analysis Set* - Conjunto de Análise Completo), bem como no PPS (*Per Protocol Set* - Definido por protocolo), foram globalmente equilibrados e suficientemente grandes. No que diz respeito às descontinuações, não foram observados desequilíbrios entre os braços de tratamento e as razões para a descontinuação foram geralmente distribuídas igualmente.

A comparação da eficácia principal foi baseada em um período de tratamento de 16 semanas, durante o qual os pacientes com PsO receberam AVT02 ou Humira. O período de BL até o platô do efeito do tratamento é considerado o mais sensível para detectar diferenças entre AVT02 e Humira, caso existam.

Os resultados de melhora percentual no PASI de BL até a semana 4, semana 8 e semana 12 e até o desfecho primário na semana 16 não demonstraram nenhuma diferença clinicamente significativa entre AVT02 e Humira em termos de eficácia.

A melhora no PASI foi selecionada como *endpoint* primário para demonstrar a equivalência terapêutica de AVT02 para Humira como uma variável contínua, é aceita como medida de resultado estabelecida e sensível em estudos de psoríase. A avaliação dos escores PASI dos grupos de tratamento em vários momentos das primeiras 16 semanas do estudo (de BL) forneceu resultados descritivos importantes.

O *endpoint* primário foi definido como melhora percentual no PASI de BL (Baseline) até a Semana 16 com uma margem de equivalência de $\pm 10\%$. Os desfechos secundários incluíram taxas de resposta em PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100, melhora percentual nos escores PASI, proporção de respondedores sPGA, bem como avaliações de qualidade de vida relacionadas à saúde e foram avaliados em intervalos de tempo regulares.

O *endpoint* primário foi alcançado; o resultado do AVT02 ficou bem dentro da margem de equivalência predefinida de $\pm 10\%$ para o IC de 95% na Semana 16 em comparação com Humira com base na melhora percentual no PASI.

Resultados de eficácia semelhantes (melhora percentual no PASI) foram obtidos na semana 8 e semana 12 de BL. Em conclusão, esses resultados demonstraram que não houve diferenças significativas entre os dois tratamentos no FAS e PPS e confirmados pelas análises de sensibilidade.

A similaridade da porcentagem média de melhora do PASI alcançada no Estágio 1 nos grupos AVT02 e Humira foi mantida durante o Estágio 2 do estudo nos grupos AVT02/Humira, Humira/AVT02 e Humira/Humira.

A similaridade de AVT02 e Humira conforme avaliada pelos desfechos de eficácia secundários e exploratórios suporta a conclusão acima, ou seja, resultado comparável em todos os grupos de tratamento quando avaliado pela porcentagem de indivíduos que atingem PASI 50, PASI 75, PASI 90 ou PASI 100 e a porcentagem de indivíduos alcançando resposta sPGA (*Static Physicians Global Assessment*) de claro (0) ou quase claro (1).

O tempo de início e as frequências de ADAs (*Antidrug antibody*) e nAbs (*Neutralizing antibody*) foram semelhantes em indivíduos tratados com AVT02 e Humira até a semana 16 e ao longo do estudo. A maioria dos indivíduos (mais de 91%) foi positiva para ADAs ao longo do estudo. Destes, a maioria dos indivíduos também testou positivo para nAbs. Os títulos de ADA foram semelhantes entre os grupos de tratamento ao longo do estudo.

No geral, o AVT02 demonstrou equivalência terapêutica com Humira até a semana 16 em pacientes com PsO moderada a grave, o que apoiou ainda mais a totalidade da evidência de similaridade analítica por ensaios de estrutura/função e similaridade farmacocinética entre AVT02 e Humira.

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 anti-adalimumabe 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 anti-adalimumabe foi de 5,0%.

Em pacientes com psoríase, anticorpos anti-adalimumabe 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 anti-adalimumabe 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, anticorpos 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.

Pacientes pediátricos

Em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idade entre 04 a 17 anos, foram identificados anticorpos anti-adalimumabe 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 a 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 anti-adalimumabe em pacientes tratados com adalimumabe foi de 3,3%.

Em pacientes pediátricos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumabe em pacientes tratados com adalimumabe foi de 3%.

Imunogenicidade com ATENFE (AVT02)

Como todos os agentes anti-TNF, o adalimumabe é imunogênico e os pacientes que recebem adalimumabe a longo prazo desenvolvem ADAs ao adalimumabe, que em alguns pacientes causam tolerância, ou seja, uma redução na atividade farmacológica causando perda de resposta⁴⁰. Os perfis de ADA e nAb até a semana 54 foram semelhantes entre AVT02 e Humira e resultaram em impacto comparável na eficácia. Consequentemente, espera-se eficácia a longo prazo semelhante entre AVT02 e Humira.

Referências bibliográficas

– Reumatologia

1. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.
2. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):508-16.
3. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400-11.
4. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30(12):2563-71
5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
6. Keystone EC, et al. Inhibition of radiographic progression in patients with longstanding rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate for 5 Years. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(Suppl II):176.
7. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. A. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279-89.
8. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1040-50.
9. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: two-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702-9.
10. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week

- data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):476-88.
11. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46.
 12. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4005-14.
 13. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2030-7.
 14. van der Heijde D, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* Publicado online em 13/08/2008. doi:10.1136/ard.2007.087270
 15. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008;35(7):1346-53.
 16. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-7.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Dados de arquivo.

- Doença de Crohn

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Feagan BG, Panaccione R, J 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.
24. 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

25. 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.
26. 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

27. 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.
28. Menter A, Tyring 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

- Hidradenite supurativa

32. Kimball AB, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):422-34.

- Uveíte

33. 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.

34. 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

35. 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

36. 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: 203; Pages: S117

- Doença de Crohn pediátrica

37. 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

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

- Resultados com ATENFE

39. Feldman SR, Reznichenko N, Pulka G, Kingo K, George Galdava, Berti F, Sobierska J, Dias R, Guenzi E, Hendrik Otto, Haliduola HN, Kay R, Stroissnig H. Efficacy, Safety and Immunogenicity of AVT02 Versus Originator Adalimumab in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel Group, Active Control, Phase III Study. *BioDrugs*. 2021 Nov;35(6):735-748. doi: 10.1007/s40259-021-00502-w. Epub 2021 Oct 16.

40. Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, Cimaz R, Cimino L, Gionchetti P, Girolomoni G, Lionetti P, Marcellusi A, Mennini FS, Salvarani C. 2014. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *International journal of immunopathology and pharmacology* 27:33-48.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. 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. Adalimumabe liga-se com alta afinidade e alta especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotóxina (TNF-beta). O adalimumabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em sistema de expressão de células de mamíferos. Consiste de 1.330 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148 quilodaltons.

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.

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 $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Efeitos farmacodinâmicos

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.

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 nas semanas 2 e 4. A concentração média no estado de equilíbrio na semana 12 para a 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.

O modelo populacional de farmacocinética/farmacodinâmica utilizado previram exposição e eficácia comparáveis do adalimumabe em pacientes tratados com 80 mg a cada duas semanas, em comparação com 40 mg a cada semana (incluindo pacientes adultos com artrite reumatoide, hidradenite supurativa, colite ulcerativa, doença de Crohn e psoríase em placas, pacientes pediátricos com HS e pacientes pediátricos com peso \geq 40 kg com doença de Crohn e colite ulcerativa).

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 item 6. 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 $8,0 \pm 4,6$ $\mu\text{g/mL}$.

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 nas semanas 2 e 4. Nível médio do estado de equilíbrio (*steady-state*) de aproximadamente 7 mcg/mL foi observado nas semanas 24 e 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

Pacientes pediátricos: 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 $5,6 \pm 5,6$ $\mu\text{g/mL}$ (102% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato, e $10,9 \pm 5,2$ $\mu\text{g/mL}$ (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 $\mu\text{g/mL}$ e 10,9 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. A média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe para indivíduos pesando > 30 kg recebendo 40 mg de adalimumabe via subcutânea a cada 14 dias, sem ou com metotrexato concomitante, foi 6,6 $\mu\text{g/mL}$ e 8,1 $\mu\text{g/mL}$, 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 ± 6,1 µg/mL (101% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato e 7,9 ± 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 (± DP) de concentrações séricas de adalimumabe alcançadas na semana 4 foram de 15,7 ± 6,6 µg/mL para pacientes com ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10,6 ± 6,1 µg/mL para pacientes com <40 kg (80/40 mg). Para os pacientes que ficaram em sua terapia randomizado, a média (± SD) de concentrações séricas de adalimumabe alcançadas na semana 52 foram de 9,5 ± 5,6 µg/mL para o grupo dose padrão e 3,5 ± 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, as médias (± SD) de soro de concentrações séricas de adalimumabe alcançadas na semana 52 foram de 15,3 ± 11,4 µg/mL (40/20 mg, semanalmente) e 6,7 ± 3,5 µg/mL (20/10 mg, semanalmente).

Após a administração por via subcutânea da dose baseada no peso corporal de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas em pacientes pediátricos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, a média das concentrações séricas de adalimumabe foi de 5,01 ± 3,28 µg/mL na semana 52. Para pacientes que receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente, a média (± SD) de concentrações séricas de adalimumabe foi de 15,7 ± 5,60 µg/mL na semana 52.

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 ± 6,6 µg/mL para adalimumabe sem metotrexato concomitante e 11,8 ± 4,3 µg/mL para adalimumabe com metotrexato concomitante.

A exposição de adalimumabe em pacientes pediátricos com uveíte não infecciosa anterior crônica foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros pacientes pediátricos (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.

A exposição de adalimumabe em pacientes adolescentes com hidradenite supurativa (HS) foi determinada utilizando-se a modelagem e simulação farmacocinética populacional, que foi baseada na farmacocinética de indicação cruzada em outros pacientes pediátricos (artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada a entesite). A recomendação posológica de HS de 40 mg a cada duas semanas é prevista para oferecer uma exposição sérica de adalimumabe similar à observada em pacientes adultos com HS, administrando a dose recomendada de 40 mg por semana.

Idosos: 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.

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.

Indivíduos com insuficiência renal e hepática: nenhum dado de farmacocinética está disponível em pacientes

com insuficiência renal ou hepática.

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

Farmacocinética comparativa entre o ATENFE (AVT02), Humira-EUA e Humira-Europa

Um estudo farmacológico foi realizado com AVT02. O estudo AVT02-GL-101 comparou os parâmetros farmacocinéticos de ATENFE com Humira-EUA e Humira-Europa administrado após uma injeção única de 40 mg subcutânea em um estudo duplo-cego, de 3 braços de grupos paralelos em 390 indivíduos saudáveis. Segurança, tolerabilidade e imunogenicidade também foram avaliadas. O objetivo primário foi comparar a farmacocinética de 40 mg s.c. dose de ATENFE administrada via Seringa Pré-preenchida (SPP) ou Caneta Auto-injetora (AI) a indivíduos adultos saudáveis.

Os objetivos secundários foram comparar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de 40 mg s.c. dose de ATENFE administrada via Seringa Pré-preenchida (PFS) ou Caneta Auto-injetora (AI) a indivíduos adultos saudáveis.

O perfil médio de concentração sérica-tempo após a administração de ATENFE-AI foi semelhante ao observado após a administração de ATENFE-(PFS). A bioequivalência de ATENFE-AI e ATENFE-PFS foi confirmada para todos os três *endpoints* coprimários de PK (C_{max} , AUC_{0-t} e AUC_{0-inf}).

A média geométrica $C_{máx}$ foi semelhante entre os grupos de tratamento. Os valores médios geométricos para AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} foram comparáveis entre os tratamentos, com valores médios geométricos ligeiramente mais altos observados no grupo ATENFE-AI. O CV% geométrico para todos os 3 parâmetros farmacocinéticos primários foi moderado e consistente entre os grupos de tratamento.

Como esperado, a absorção sistêmica de adalimumabe foi lenta, com T_{max} mediano de 168 h. A eliminação sistêmica de adalimumabe foi consistente entre os grupos de tratamento com valores médios geométricos, indicando depuração sérica total aparente lenta e $t_{1/2}$ longo. O CV% geométrico para depuração sérica total aparente e $t_{1/2}$ foi grande, mas semelhante entre os grupos de tratamento.

A exposição sistêmica parece ser dependente do peso corporal, com uma tendência de diminuição da exposição ao ATENFE em indivíduos com peso corporal elevado (acima de 95,0 kg) em comparação com indivíduos com peso corporal baixo (até 81,9 kg). A média geométrica CL/F e V_z/F geralmente aumentou com o peso corporal e esses efeitos foram consistentes em ambos os grupos de tratamento. Não foram observadas tendências consistentes por peso corporal para os valores médios geométricos $t_{1/2}$ e K_{el} em nenhum dos grupos de tratamento.

Os ICs de 90% para as razões das médias geométricas de LS para os parâmetros PK primários C_{max} , AUC_{0-t} , e AUC_{0-inf} estavam contidos dentro de margens de bioequivalência pré-especificadas de 80% e 125%, demonstrando que a exposição sistêmica após a administração de AVT02-AI é bioequivalente à exposição após a administração de AVT02-PFS.

O objetivo primário do estudo foi alcançado e a bioequivalência foi demonstrada entre os sistemas de entrega de AI e PFS após uma única aplicação s.c. de ATENFE em indivíduos adultos saudáveis.

Tabela 30. Visão geral da avaliação de similaridade farmacocinética da farmacocinética primária de adalimumabe (estudo AVT02-GL-101, população farmacocinética).

Parâmetro (Unidade)	GM Combinado (90%IC)*		
	AVT02/ Humira-Europa	AVT02/ Humira-EUA	Humira-Europa/ Humira-EUA
$C_{máx}$ (ng/mL)	1.0500 (0.96, 1.13)	1.0100 (0.93, 1.09)	0.9650 (0.89, 1.05)
AUC_{0-t}	1.1000	1.0300	0.9350

(ng h/ml)	(1.00, 1.23)	(0.93, 1.15)	(0.84, 1.04)
AUC _{0-inf}	1.1098	1.0500	0.9350
(ng h/ml)	(0.99, 1.24)	(0.92, 1.16)	(0.84, 1.05)

*90% CI: método FC: os valores-p para os dados das Partes 1 e 2 (P1 e P2) foram recalculados usando uma faixa de limites (em vez de 0,8 e 1,25) até que o valor-p combinado para o teste FC seja igual a 0,05 - esses limites finais foram o IC de 90% para a Razão Média Geométrica Combinada.

Nota: Os resultados são baseados em uma análise de variância (ANOVA) com fatores de tratamento e estratificação fixos efeitos. Os dados foram transformados logaritmicamente antes da análise e depois transformados de volta para o resultado apresentação.

AUC_{0-inf} = área sob a curva concentração sérica-tempo desde o tempo zero (pré-dose) extrapolada até o infinito; AUC_{0-t} = área sob a curva concentração sérica-tempo desde o momento zero (pré-dose) até o momento da última dose com concentração quantificável; IC = intervalo de confiança; C_{max} = concentração sérica máxima; GM = média geométrica; PK = farmacocinética.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é contraindicado para o uso em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto.

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é contraindicado para o uso por pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente, sepsis e infecções oportunistas.

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é contraindicado para o uso por indivíduos com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUCÕES

Rastreabilidade: de modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

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 bloqueadores 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 **ATENFE 40 / ATENFE 80** (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 **ATENFE 40 / ATENFE 80** (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 **ATENFE 40 / ATENFE 80** (adalimumabe), os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à presença de infecções, incluindo tuberculose.

Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com **ATENFE 40 / ATENFE 80** (adalimumabe) devem ser monitorados cuidadosamente e submetidos a uma avaliação diagnóstica completa. A administração de **ATENFE 40 / ATENFE 80** (adalimumabe) deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave ou

sepsis, e deve ser iniciada uma terapia apropriada com antimicrobiano ou antifúngico até que a infecção esteja controlada.

Recomenda-se cautela quando se decidir utilizar ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) não deve ser iniciado.

Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser iniciado com profilaxia antituberculose antes que o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 progressiva 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 residam ou viajem para regiões onde micoses são endêmicas, deve-se suspeitar de infecções fúngicas invasivas ao desenvolverem sinais e sintomas de possível infecção fúngica sistêmica. Histoplasmose e outras infecções fúngicas invasivas são um risco para os pacientes e por esta razão o médico deve considerar o tratamento antifúngico empírico até que o patógeno seja identificado. O teste antígeno e anticorpo para histoplasmose pode ser negativo em alguns pacientes com infecção ativa. Quando possível, a decisão de administrar uma terapia antifúngica empírica nestes pacientes deve ser feita em conjunto com um médico especialista no diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas invasivas e deve levar em consideração tanto o risco de uma infecção fúngica grave, como o risco da terapia antifúngica. Pacientes que desenvolvam uma infecção fúngica grave são também orientados a interromper o uso de bloqueadores de TNF até que a infecção seja controlada.

Reativação da hepatite B: o uso de bloqueadores 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 bloqueadores 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 bloqueadores de TNF. Deve-se ter cautela ao administrar bloqueadores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B. Pacientes portadores do HBV e que requerem terapia com bloqueadores 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 bloqueadores de TNF para prevenir a reativação do HBV. Em pacientes que desenvolvam a reativação do HBV, o uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) deve ser suspenso e terapia antiviral adequada deve ser iniciada.

Eventos neurológicos: os bloqueadores 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central, de início recente ou preexistentes. A descontinuação do tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central preexistentes ou em desenvolvimento.

Malignidades: nas partes controladas dos estudos clínicos com bloqueadores de TNF, foi observado maior número de casos de malignidades, incluindo linfoma, entre os pacientes que receberam bloqueadores de TNF do que entre os pacientes controle. O tamanho do grupo 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 etnia na população geral. Com base no conhecimento atual, um possível

risco para o desenvolvimento dos linfomas ou outras malignidades nos pacientes tratados com um bloqueador 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 com 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 bloqueador 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 bloqueador 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe).

A descontinuação da terapia com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administração concomitante de DMARDs ou bloqueador de TNF: infecções graves foram observadas em estudos clínicos com o uso simultâneo de anacinra e outro bloqueador de TNF, etanercepte, sem benefício clínico adicional comparado com etanercepte isoladamente. Considerando-se a natureza dos eventos adversos observados na terapia combinada de etanercepte e anacinra, toxicidades similares podem também resultar da combinação de anacinra e outros bloqueadores de TNF. Portanto, a combinação de adalimumabe e anacinra não é recomendada. A administração concomitante de adalimumabe com outros DMARDs (por exemplo, anacinra e abatacepte) ou outros bloqueadores 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 da 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 da 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe). Os pacientes em tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe).

Não é recomendado que crianças que foram expostas ao ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) no útero da mãe, recebam vacinas vivas por até 05 meses após a última injeção de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) administrada na mãe, durante a gravidez.

Insuficiência cardíaca congestiva: adalimumabe não foi 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.

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca leve (classe I/II da NYHA). ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) está contraindicado para indivíduos com insuficiência cardíaca moderada a grave (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). O tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Processos autoimunes: o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe), o tratamento deve ser descontinuado (ver item “9. 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe), deve ser cuidadosamente monitorado para infecções, e devem ser tomadas ações apropriadas.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Após a administração de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) podem ocorrer vertigens e distúrbios visuais (ver item “9. 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 à 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 de ATENFE 40 (adalimumabe) em pacientes pediátricos com 06 anos ou mais não foram estabelecidas para outras indicações além da artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada à entesite), doença de Crohn, uveíte, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa e hidradenite supurativa em adolescentes.
- **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.

Foi realizado um estudo prospectivo coorte de exposição à gravidez, que incluiu 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 avaliadas. 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 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 tratadas 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. Consequentemente, estas crianças podem estar sob risco de infecção aumentado. A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção de adalimumabe recebida pela mãe durante a gravidez.

Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (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*.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) com outras DMARDs (por exemplo, anacinra e abatacepte) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a ATENFE 40 / ATENFE 80 (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

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) deve ser mantido em sua embalagem original e armazenado entre 2 e 8°C (na geladeira). Não congelar. Manter na embalagem original para proteger da luz.

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: ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é fornecido sob a forma de solução estéril, livre de conservantes, para administração subcutânea. A solução de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) é límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais o produto está indicado. Recomenda-se que os oftalmologistas consultem estes especialistas antes de iniciar o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe).

Durante o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe), a utilização de outras terapias concomitantes (como corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores) deverá ser otimizada.

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) apenas está disponível como seringa preenchida de 40 mg, caneta autoinjatora de 40 mg e seringa preenchida de 80 mg. Assim, não é possível administrar ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) a pacientes que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

POSOLOGIA

ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administradas 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe).

Alguns pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato e que apresentaram uma resposta diminuída ao tratamento com ATENFE 40 (adalimumabe) 40 mg em semanas alternadas, podem se beneficiar com um aumento na dose de 40 mg de adalimumabe a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

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 ATENFE 40 (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administradas 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 ATENFE 40 (adalimumabe).

Espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica)

A dose recomendada de ATENFE 40 (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administradas 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 ATENFE 40 (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.

Psoríase em placas

A dose inicial recomendada de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) em pacientes adultos é de 80 mg administradas por via subcutânea, seguidas 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 apresentarem uma resposta adequada podem se beneficiar de um aumento da dose para 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea. Os benefícios e riscos do tratamento continuado com 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) deverão ser cuidadosamente considerados em pacientes com uma resposta inadequada após o aumento da dose. Se for obtida uma resposta adequada com o aumento da dose, esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Hidradenite supurativa

O esquema posológico recomendado de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg, inicialmente, no Dia 1 (administradas em quatro injeções de 40 mg ou duas injeções de 80 mg em um dia OU em duas injeções de 40 mg ou uma injeção de 80 mg por dia durante dois dias consecutivos); seguidas de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15 (administradas em duas injeções de 40 mg ou uma injeção de 80 mg no mesmo dia). Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Caso necessário, o uso de antibióticos pode ser continuado durante o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe). No caso de interrupção do tratamento, ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) pode ser re-introduzido. Em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, a continuação da terapia deve ser reconsiderada.

Doença de Crohn

A dose recomendada de ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 de 40 mg ou duas injeções de 80 mg em um dia, OU duas injeções de 40 mg ou uma injeção de 80 mg por dia por dois dias consecutivos);

Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções de 40 mg ou uma injeção de 80 mg 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe).

Alguns pacientes que sofreram diminuição na resposta podem se beneficiar com um aumento da dose de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea. 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 de 40 mg ou duas injeções de 80 mg em um dia, OU duas injeções de 40 mg ou uma injeção de 80 mg por dia por dois dias consecutivos);

Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções de 40 mg ou uma injeção de 80 mg 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 ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 da dose de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada entre 2 a 8 semanas de tratamento. ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 8 semanas de tratamento.

Uveíte

A posologia recomendada de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para pacientes adultos com uveíte é de uma dose inicial de 80 mg, por via subcutânea (duas injeções de 40 mg ou uma injeção de 80 mg), seguidas de doses de 40 mg de solução injetável por via subcutânea administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial.

ATENFE 40 / ATENFE 80 (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.

- IDOSOS

Não é necessário ajuste posológico.

- POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) apenas está disponível como seringa preenchida de 40 mg, caneta auto-injetora de 40 mg e seringa preenchida de 80 mg. Assim, não é possível administrar ATENFE (adalimumabe) a pacientes pediátricos que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose recomendada de ATENFE 40 (adalimumabe) para pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular a partir de 06 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 ATENFE 40 (adalimumabe).

Dose de ATENFE 40 (adalimumabe) em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular.

Peso do Paciente	Dose
≥ 30 kg	40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias

Não é possível administrar ATENFE (adalimumabe) a pacientes pediátricos que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

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.

Artrite relacionada à entesite

A dose recomendada de ATENFE 40 (adalimumabe) para pacientes pediátricos acima de 06 anos com artrite relacionada à entesite é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir.

Dose de ATENFE 40 (adalimumabe) em pacientes com artrite relacionada à entesite.

Peso do Paciente	Dose
≥ 30 kg	40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias

Não é possível administrar ATENFE (adalimumabe) a pacientes pediátricos que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

ATENFE 40 (adalimumabe) não foi estudado em crianças com artrite relacionada à entesite com idade menor que 06 anos.

Doença de Crohn pediátrica

A dose recomendada de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para pacientes pediátricos com 06 anos ou

mais com doença de Crohn é baseada no peso corporal conforme a tabela a seguir.

Dose de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) em pacientes pediátricos com Doença de Crohn.

Peso do Paciente	Dose Inicial	Dose de Manutenção com início 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, por via subcutânea, a cada 14 dias

Não é possível administrar ATENFE (adalimumabe) a pacientes pediátricos que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

Alguns pacientes podem beneficiar-se com um aumento na dose de manutenção de adalimumabe se houver um agravamento da doença ou para pacientes que obtiveram uma resposta inadequada durante a dose de manutenção:

- < 40 kg: 20 mg, por via subcutânea, a cada 7 dias;
- ≥ 40 kg: 40 mg por via subcutânea, a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias.

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

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa pediátrica

A dose recomendada de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para pacientes de 6 a 17 anos de idade com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa é baseada no peso corporal, conforme tabela a seguir.

Dose de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) em pacientes pediátricos com colite ulcerativa.

Peso do Paciente	Dose Inicial	Dose de Manutenção com início na Semana 4 (Dia 29)*
< 40 kg	80 mg (Dia 01) (administrada em duas injeções de 40 mg num dia) e 40 mg (Dia 15) (administrada numa injeção de 40 mg)	40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias
≥ 40 kg	160 mg (Dia 01) (administrada em quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia, em dois dias consecutivos) e 80 mg (Dia 15) (administrada em duas injeções de 40 mg num dia)	80 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias

* Pacientes pediátricos que completarem 18 anos de idade durante o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) devem continuar com a dose de manutenção prescrita.

Não é possível administrar ATENFE (adalimumabe) a pacientes pediátricos que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada entre 2 a 8 semanas de tratamento. ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 8 semanas de tratamento. Não existem dados clínicos relevantes de ATENFE 40 / ATENFE 80 em crianças com menos de 6 anos de idade nesta indicação.

Uveíte pediátrica

A dose recomendada de adalimumabe para pacientes com uveíte não infecciosa, anterior, crônica, com 06 anos de idade ou mais, baseia-se no peso, como é mostrado na tabela a seguir.

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

Dose de ATENFE 40 (adalimumabe) em pacientes pediátricos com uveíte.

Peso do Paciente	Dose
≥ 30 kg	40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias em combinação com metotrexato

Não é possível administrar ATENFE (adalimumabe) a pacientes pediátricos que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

Quando se inicia o tratamento com adalimumabe, pode ser considerada a administração de uma dose de ataque de 40 mg para pacientes com peso < 30 kg ou 80 mg para pacientes com peso ≥ 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 < 06 anos de idade.

Recomenda-se que o risco-benefício do tratamento continuado a longo prazo seja avaliado anualmente pelo médico especialista.

Hidradenite Supurativa em Adolescente

Em função da raridade da doença nesta população, não foram conduzidos estudos clínicos com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) em pacientes adolescentes com hidradenite supurativa. A posologia de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) nestes pacientes foi determinada a partir de modelagem farmacocinética e simulação.

A dosagem subcutânea recomendada de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para pacientes adolescentes com 12 anos de idade ou mais com peso mínimo de 30 kg com hidradenite supurativa (HS) é baseada no peso corporal, conforme mostrado abaixo.

Peso do Paciente Adolescente (≥ 12 anos de idade)	Dose recomendada
30 kg a < 60 kg	<ul style="list-style-type: none">• Dia 1: 80 mg;• Dia 8 e doses subsequentes: 40 mg a cada duas semanas.
≥ 60 kg	<ul style="list-style-type: none">• Dia 1: 160 mg (dado em um dia ou dividido em dois dias)

	consecutivos); <ul style="list-style-type: none">• Dia 15: 80 mg;• Dia 29 e doses subsequentes: 40 mg a cada semana ou 80 mg a cada duas semanas.
--	--

Não é possível administrar ATENFE (adalimumabe) a pacientes pediátricos que requerem menos de uma dose total de 40 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com adalimumabe que permitam essa opção.

Em pacientes adolescentes com resposta inadequada a ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) 40 mg a cada duas semanas, um aumento da dose para 40 mg a cada semana ou 80 mg a cada duas semanas pode ser considerado.

Se necessário, antibióticos podem ser continuados durante o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe). É recomendado que pacientes utilizem diariamente um antisséptico tópico nas lesões de hidradenite supurativa, durante o tratamento com ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe).

A terapia continuada por mais de 12 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não apresentaram melhora neste período de tempo. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido. Posteriormente, ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) pode ser reintroduzido conforme apropriado.

O risco-benefício do tratamento prolongado deve ser periodicamente avaliado.

Não existe eficácia e segurança estabelecida para o uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) em crianças com idade inferior a 12 anos para esta indicação.

- PACIENTES COM INSUFICÊNCIA RENAL E/OU HEPÁTICA

Adalimumabe não foi estudado nesta população. Assim, não podem ser feitas recomendações acerca da dose.

MODO DE USAR

INSTRUÇÕES PARA PREPARO E ADMINISTRAÇÃO DE ATENFE 40 / ATENFE 80 (ADALIMUMABE) SERINGA PRONTA PARA USO DE 40 MG/0,4 ML OU SERINGA PRONTA PARA USO DE 80 MG/0,8 ML:

As seguintes instruções explicam como realizar a aplicação subcutânea da seringa pronta para uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe). Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.

Você deverá ser instruído por seu médico, enfermeiro ou farmacêutico quanto à técnica correta de autoaplicação.

Não aplique o medicamento até que você tenha segurança de que compreendeu corretamente as instruções.

Após receber treinamento adequado, o paciente e/ou responsável, por exemplo, um membro da família pode realizar a aplicação da seringa pronta para uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe).

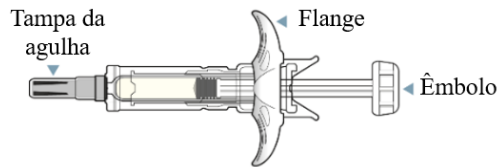
Use a seringa pronta para uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) para apenas uma aplicação.

Você deverá utilizar ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) por todo o período indicado por seu médico.

Os locais de injeção devem ser alternados a cada aplicação.

Não use se os selos de segurança da caixa estiverem danificados ou ausentes.

ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) seringa pronta para uso



Não use a seringa pronta para uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe), e chame seu médico ou farmacêutico caso:

- o líquido da seringa pronta para uso estiver turvo, com alterações de coloração ou com partículas;
- a seringa pronta para uso estiver vencida;
- a seringa pronta para uso estiver congelada ou se tiver sido armazenada sob luz solar direta;
- a seringa pronta para uso estiver danificada ou quebrada.

Não remova a tampa da agulha até o momento da injeção. Mantenha a seringa pronta para uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) fora do alcance das crianças.

PASSO 1 - Retire a seringa do refrigerador e aqueça-a entre 20°C e 25°C durante 15-30 minutos.

1.1. Retire a seringa pronta para uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe) do refrigerador. (Figura A)

1.2. Deixe a seringa de **15 a 30 minutos** em temperatura ambiente até o momento da injeção. (Figura B)

- **Não** remova a tampa da agulha enquanto aguarda a seringa atingir a temperatura ambiente.
- **Não** aqueça a seringa de nenhuma outra maneira. Por exemplo, **não** aquecer a seringa pronta para uso em micro-ondas ou em água quente.

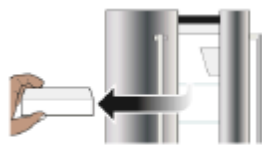


Figura A



Figura B

PASSO 2 - Verifique a data de validade e o líquido do medicamento

Comprove o prazo de validade da seringa

2.1 Verifique o prazo de validade no rótulo da seringa preenchida (ver figura C).

- Não utilize o medicamento se o prazo de validade (EXP) tiver expirado.

2.2 Verifique se a solução do medicamento na seringa está límpido e incolor (Figura C).

- Não use a seringa e chame um profissional de saúde ou farmacêutico se o líquido estiver turvo, descolorido ou tiver flocos ou partículas.

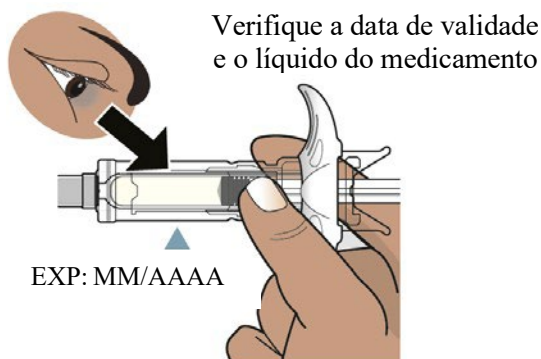


Figura C

PASSO 3 – Pegue os itens e lave as mãos

3.1 Coloque os seguintes itens sobre uma superfície limpa: (Figura D)

- Uma seringa pronta para uso de ATENFE 40 / ATENFE 80 (adalimumabe);
- Um lenço umedecido com álcool (para limpar o local da injeção);
- Gaze ou algodão.

3.2. Lave e seque cuidadosamente suas mãos. (Figura D)



Figura D

Figura E

PASSO 4 - Escolha o local da injeção:

4.1 Escolha o local de aplicação da injeção (Figura F)

- Na parte da frente das suas coxas; ou
- Na sua barriga (abdômen), evite a área localizada cerca de 5 cm ao redor de seu umbigo.
- Cada nova injeção deve ser dada ao menos a 3 cm de distância do local da última injeção.

4.2 Com o lenço umedecido em álcool, limpe o local da injeção fazendo movimentos circulares. (Figura G)

- Não aplique o medicamento através das roupas;
- Não aplique o medicamento em áreas onde a pele estiver dolorida, lesionada, avermelhada, áspera, com cicatrizes ou estrias, ou áreas com psoríase em placas.

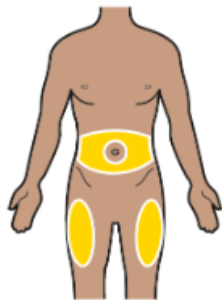


Figura F



Figura G

PASSO 5 - Remova a tampa da agulha

5.1. Segure a seringa com uma das mãos. (Figura H)

5.2. Gentilmente remova a tampa da agulha com a outra mão (Figura H)

- Jogue o protetor da agulha fora. Não recoloque o protetor da agulha.
- Não toque na agulha com os seus dedos ou deixe que ela toque em qualquer superfície.
- Segure a seringa com a agulha virada para cima.
- Segure a seringa ao nível dos olhos com uma das mãos para que você possa ver o ar na seringa. Empurre lentamente o êmbolo para que o ar saia através da agulha.
- Você pode ter uma gota de fluido na ponta da agulha. Isso é normal.

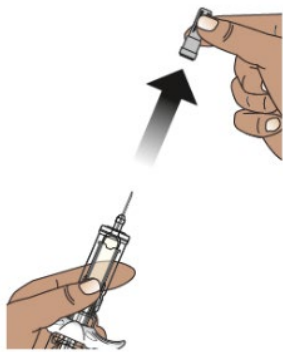


Figura H

PASSO 6 - Segure a seringa e belisque a pele

6.1. Segure a seringa em uma mão, entre o polegar e o dedo indicador, como se fosse um lápis. (**Figura I**)

6.2 Com uma das mãos, levante gentilmente a área da pele limpa e segure firmemente. (Figure J)



Figura I



Figura J

PASSO 7 – Injetar o medicamento

7.1. Com um movimento curto e rápido, insira a agulha na pele a um ângulo de 45° em relação à pele.

- Assim que tiver inserido a agulha, solte a pele.

7.2 Empurre lentamente o êmbolo da seringa e injete toda a solução da seringa, até o seu completo esvaziamento.



Figura K

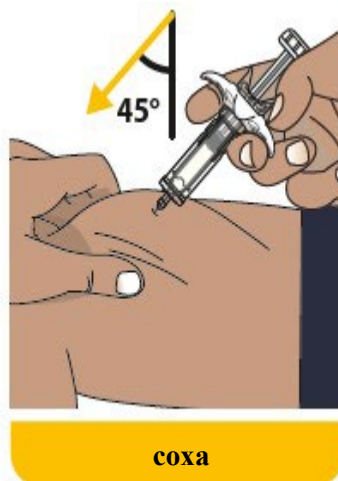


Figura L

PASSO 8 - Deixe a seringa puxar a agulha para fora da pele

8.1 Levante lentamente o dedo do êmbolo. O êmbolo se moverá para cima com seu dedo e removerá a agulha do local, dentro do protetor de agulha (consulte a Figura M).

- A agulha não se retrai até que todo o líquido seja injetado. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se pensa que não administrou uma dose completa.
- É normal ver uma mola ao redor da haste do êmbolo após a retração da agulha.

8.2 Após a injeção, usando uma gaze ou um pedaço de algodão, pressione o local da injeção.

- **Não** esfregue;
- Um pequeno sangramento pode ocorrer no local da injeção.

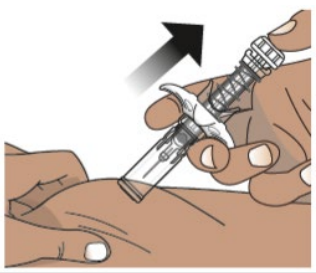


Figura M

PASSO 9 - Descarte a seringa usada em um recipiente para objetos cortantes

9.1 Coloque as agulhas, seringas e perfurocortantes usados em um recipiente para descarte de perfurocortantes imediatamente após o uso (Figura N).

- Não jogue fora (descarte) agulhas e seringas soltas no lixo doméstico.

9.2 A tampa da agulha, a compressa com álcool, a bola de algodão ou gaze e o recipiente podem ser jogados no lixo doméstico.



Figura N

Informações adicionais para o descarte

Se você não tiver um recipiente para descarte de objetos cortantes, pode usar um recipiente doméstico que seja:

- feito de plástico resistente,
 - pode ser fechado com uma tampa bem ajustada e resistente a perfurações, sem que objetos pontiagudos possam escapar,
 - vertical e estável durante o uso,
 - resistente a vazamentos e
 - Devidamente rotulado para alertar sobre resíduos perigosos dentro do recipiente.
 - Quando o recipiente para descarte de objetos cortantes estiver quase cheio, você precisará seguir as diretrizes locais sobre a maneira correta de descartar o recipiente para descarte de objetos cortantes.
 - Não descarte seu recipiente de descarte de objetos cortantes usado no lixo doméstico. Não recicle o recipiente de descarte de objetos cortantes usados.
 - Se você tiver alguma dúvida, entre em contato com seu profissional de saúde para obter assistência.
-

INSTRUÇÕES PARA PREPARO E ADMINISTRAÇÃO DA CANETA AUTOINJETORA DE ATENFE 40 (ADALIMUMABE) 40 MG/0,4 ML:

As seguintes instruções explicam como realizar a aplicação subcutânea da caneta autoinjetora pronta para uso de ATENFE 40 (adalimumabe). Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.

Você deverá ser instruído por seu médico, enfermeiro ou farmacêutico quanto à técnica correta de autoaplicação.

Não aplique o medicamento até que você tenha segurança de que compreendeu corretamente as instruções.

Após receber treinamento adequado, o paciente e/ou responsável, por exemplo, um membro da família pode realizar a aplicação da seringa pronta para uso de ATENFE 40 (adalimumabe).

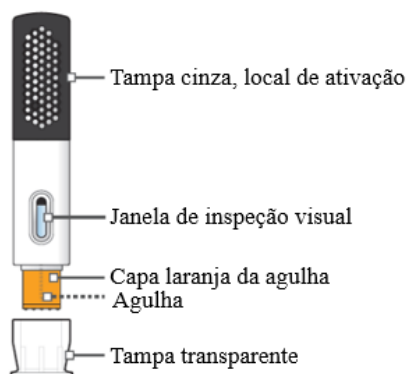
Use a caneta autoinjetora pronta para uso de ATENFE 40 (adalimumabe) para apenas uma aplicação.

Você deverá utilizar ATENFE 40 (adalimumabe) por todo o período indicado por seu médico.

Os locais de injeção devem ser alternados a cada aplicação.

Não use se os selos de segurança da caixa estiverem danificados ou ausentes.

ATENFE 40 (adalimumabe) caneta autoinjetora pronta para uso



Não use a caneta de ATENFE 40 (adalimumabe), e chame seu médico ou farmacêutico caso:

- o líquido da caneta estiver turvo, com alterações de coloração ou com partículas;
- a caneta estiver vencida;
- a caneta estiver congelada ou se tiver sido armazenada sob luz solar direta;
- a caneta estiver danificada ou quebrada.

Não remova as tampas da caneta até o momento da injeção. Mantenha a caneta de ATENFE 40 (adalimumabe) fora do alcance das crianças.

PASSO 1 - Retire a caneta de ATENFE 40 do refrigerador e deixe entre os 20°C a 25°C durante 15 a 30 minutos, antes de injetar

1.1. Retire um envelope com a caneta de ATENFE 40 (adalimumabe) do refrigerador. (Figura A)

1.2. Deixe a caneta em temperatura ambiente por **15 a 30 minutos** antes da aplicação. (Figura B)

- **Não** remova a tampa transparente enquanto aguarda a caneta atingir a temperatura ambiente.
- **Não** aqueça a caneta de nenhuma outra maneira. Por exemplo, **não** aqueça a caneta em micro-ondas ou em água quente.
- Não utilize a caneta se ela tiver congelado (inclusive, se tiver descongelado após).

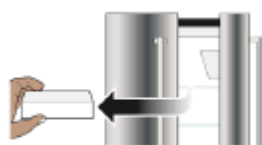


Figura A



Figura B

PASSO 2 - Verifique o prazo de validade, reúna os itens consumíveis e lave as mãos

- 2.1 Verifique o prazo de validade da caneta. Não use a caneta se esta estiver vencida. (Figura C)
- 2.2 Coloque os seguintes itens sobre uma superfície limpa (Figura D):
- 2.3 Lave e seque suas mãos cuidadosamente. (Figura E)
- Uma caneta de ATENFE 40 (adalimumabe);
- Um lenço umedecido com álcool (para limpar o local da injeção);
- Gaze ou algodão. (não incluído)
- Recipiente de eliminação de objetos cortantes (não incluído).

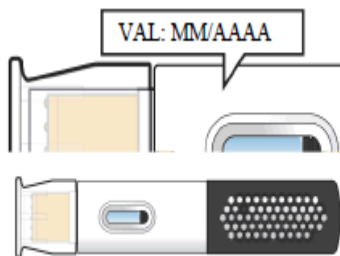


Figura C



Figura D



Figura E

PASSO 3 - Escolha um local de injeção limpo

3.1. Escolha o local da injeção (Figura F):

- Na parte da frente das coxas; ou
- Na sua barriga (abdômen), evite a área localizada cerca de 5 cm ao redor de seu umbigo.
- Cada nova injeção deve ser dada ao menos a 3 cm de distância do local da última injeção.

3.2 Com o lenço umedecido em álcool, limpe o local da injeção fazendo movimentos circulares. (Figura G)

- **Não** aplique o medicamento através das roupas;
- **Não** aplique o medicamento em áreas onde a pele estiver dolorida, lesionada, avermelhada, áspera, com cicatrizes ou estrias, ou áreas com psoríase em placas.

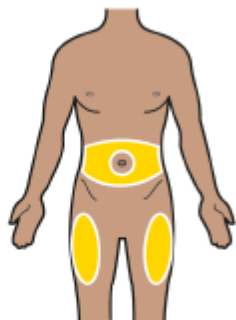


Figura F



Figura G

PASSO 4 - Verifique o medicamento na janela de inspeção

4.1. Segure a caneta com a área de apoio do corpo cinzenta voltada para cima. Verifique a janela de inspeção (consulte a Figura H).

- É normal você ver uma ou mais bolhas na janela.
- Certifique-se de que o líquido esteja límpido e incolor.
- **Não** use a caneta se o líquido estiver turvo ou apresentar partículas.
- **Não** use a caneta se esta estiver danificada ou quebrada.

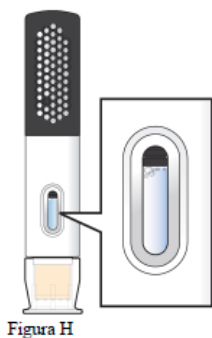


Figura H

PASSO 5 - Retire a tampa transparente

5.1 Remova a tampa transparente (Figura I)

- É normal ver algumas gotas de líquido saírem da agulha.

5.2. Descarte a tampa transparente.

- **Não** recoloque a tampa. Isto pode danificar a agulha. A caneta está pronta para utilização após a tampa transparente ser removida.

5.3 Gire a caneta para que a capa laranja da agulha aponte na direção do local da injeção.



Figura I

PASSO 6 - Faça uma prega na pele e posicione a caneta sobre o local da injeção

6.1. Com a outra mão faça uma prega cutânea para criar uma área elevada no local da injeção, apertando-a firmemente.

6.2. Posicione a capa laranja da caneta em direção ao local da injeção (coxa ou abdômen). Posicione a ponta laranja da caneta de forma ereta (**ângulo de 90°**) contra o local da injeção. (Figura J)

- Segure a caneta de forma que você possa ver a janela.

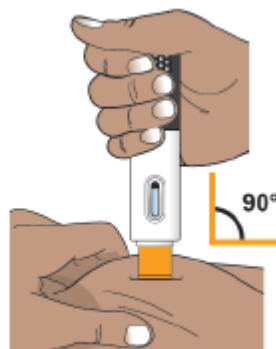


Figura J

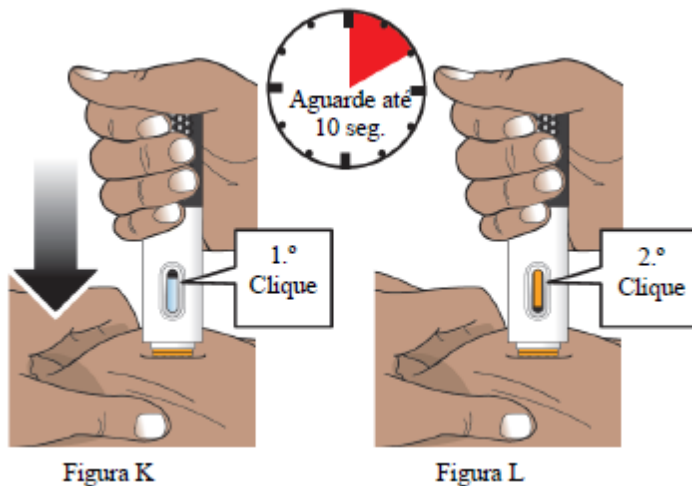
PASSO 7 – Dê a injeção

7.1. Empurre continuamente a caneta contra o local da injeção (ver Figura K).

- O primeiro “clique” irá assinalar o início da injeção (ver Figura K). Pode demorar até 10 segundos após o primeiro “clique” para concluir.
 - Continue a empurrar a caneta contra o local de injeção.
-

- A injeção está concluída quando o indicador laranja parar de se mover; poderá ouvir um segundo “clique” (ver Figura L).

Não levante, ou largue a pressão do local da injeção, até que tenha confirmado que a injeção está concluída. Você saberá que a injeção terminou quando o indicador laranja parar de se mover na janela lateral, quando será escutado um segundo “clique”.



PASSO 8 - Retire a caneta Atenfe 40 da pele com cuidado

8.1. Quando a injeção for finalizada, lentamente puxe a caneta da pele. A capa laranja da agulha irá cobrir automaticamente a ponta da agulha. (Figura M)

- Se mais do que algumas gotas de líquido saírem do local da injeção, entre em contato com seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para orientações.

8.2. pós a injeção, usando uma gaze ou pedaço de algodão, pressione o local da injeção.

- **Não** esfregue;
 - Um pequeno sangramento pode ocorrer no local da injeção.
-

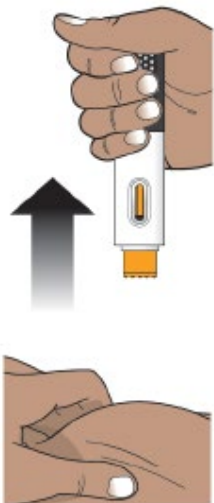


Figura M

PASSO 9 - Como devo eliminar a caneta de Atenfe 40 usada?

9.1 Imediatamente após a utilização, coloque as agulhas, seringas, e objetos afiados usados num recipiente de eliminação de objetos cortantes conforme as instruções de seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. (ver Figura N).

- **Não** recicle a caneta de ATENFE 40 (adalimumabe) ou a descarte em lixo doméstico comum.
- A tampas da caneta, a gaze ou o algodão, o blíster e o cartucho de ATENFE 40 (adalimumabe) podem ser descartados em lixo doméstico comum.



Figura N

Se não tiver um recipiente para eliminar objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico que:

- seja de plástico resistente,
 - possa ser fechado com um encaixe justo, tampa resistente a furos, sem que os objetos cortantes possam sair,
 - esteja na vertical e estável durante a utilização,
 - seja resistente a vazamentos, e
 - esteja devidamente rotulado para alertar sobre os resíduos perigosos dentro do recipiente.

Quando o recipiente de objetos cortantes estiver quase cheio, terá de seguir as orientações locais para saber a forma correta de eliminar o seu recipiente de objetos cortantes.

Não elimine o recipiente de objetos cortantes no seu lixo doméstico.

Não recicle o seu recipiente de objetos cortantes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Adalimumabe foi estudado em 9.506 pacientes no âmbito de ensaios principais controlados e de fase aberta até 60 meses ou mais. Estes ensaios incluíram pacientes com artrite reumatoide de curta evolução e com doença de evolução prolongada, artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite), bem como pacientes com espondilartrite axial (EA e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA), artrite psoriática, doença de Crohn, colite ulcerosa, psoríase, HS e uveíte. Os estudos principais controlados envolveram 6.089 pacientes que receberam adalimumabe e 3.801 pacientes que receberam placebo ou comparador ativo durante o período controlado.

A percentagem de pacientes que suspendeu o tratamento devido a eventos adversos durante a fase controlada, de duplo-cego, dos estudos principais foi de 5,9% nos pacientes tratados com adalimumabe e de 5,4% nos tratados com controle.

As reações adversas mais frequentemente notificadas são infecções (tais como nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção (eritema, prurido, hemorragia, dor ou edema), cefaleias e dor musculoesquelética.

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.

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumabe, o qual, por ser um antagonista de TNF, atua no sistema imune e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infecções e câncer. Durante o tratamento com adalimumabe, foram também notificadas infecções fatais e potencialmente fatais (incluindo septicemia, infecções oportunistas e tuberculose), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluíam casos raros de pancitopenia, anemia aplástica, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central e periférico, lúpus, doenças tipo lúpus e síndrome de Stevens-Johnson.

População pediátrica

Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em adultos.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela abaixo em: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações*	Muito comuns	Infecções do trato respiratório (incluindo infecção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Comuns	Infecções sistêmicas (incluindo septicemia, candidíase e influenza), infecções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infecções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fascite necrosante e herpes zoster), infecções de ouvidos, infecções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infecções odontológicas), infecções no sistema reprodutor (incluindo infecção micótica vulvovaginal), infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infecções fúngicas, infecções das articulações.
	Incomuns	Infecções neurológicas (incluindo meningite viral), infecções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infecção por complexo <i>Mycobacterium avium</i>), infecções bacterianas, infecções oculares, diverticulite ¹
Neoplasias benignas, malignas e nãoespecificadas (incluindo cistos e pólipos)*	Comuns	Neoplasia benigna, câncer de pele não-melanoma (incluindo carcinoma de pele basocelular e carcinoma de pele de células escamosas).
	Incomuns	Linfoma**, neoplasia de órgãos sólidos (incluindo câncer de mamas, pulmonar e tireoide), melanoma**.
	Raras	Leucemia ¹
	Desconhecidas	Linfoma hepatoesplênico de células T ¹ , carcinoma das células de Merkel (carcinomaneuroendócrino da pele) ¹ , sarcoma de Kaposi
Alterações no sistema circulatório e linfático*	Muito comuns	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Comuns	Leucocitose, trombocitopenia
	Incomuns	Púrpura trombocitopênica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Alterações no sistema imune*	Comuns	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Incomuns	Sarcoidose ¹ , vasculite
	Raras	Anafilaxia ¹
	Muito comuns	Aumento de lipídeos

Alterações no metabolismo e nutrição	Comuns	Hipocalcemia, aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação.
Alterações psiquiátricas	Comuns	Alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insônia
Alterações no sistema nervoso*	Muito comuns	Cefaleia
	Comuns	Parestesias (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa
	Incomuns	Acidente vascular cerebral ¹ , tremores, neuropatia
	Raras	Esclerose múltipla, doenças desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré ¹)
Alterações visuais	Comuns	Distúrbio visual, conjuntivite, blefarite, inchaço nos olhos
	Incomuns	Diplopia
Alterações no ouvido e labirinto	Comuns	Vertigem
	Incomuns	Surdez, tinido
Alterações cardíacas*	Comuns	Taquicardia
	Incomuns	Arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio ¹
	Raras	Parada cardíaca
Alterações vasculares	Comuns	Hematoma, hipertensão, rubor
	Incomuns	Oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino*	Comuns	Tosse, asma, dispneia
	Incomuns	Doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite, embolia pulmonar ¹ , derrame pleural ¹
	Raras	Fibrose pulmonar ¹
Alterações gastrointestinais	Muito comuns	Dor abdominal, náusea, vômito
	Comuns	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, Síndrome Sicca
	Incomuns	Pancreatite, disfagia, edema facial
	Raras	Perfuração intestinal ¹
Alterações hepatobiliares*	Muito comuns	Elevação de enzimas hepáticas
	Incomuns	Colecistite e colelitíase, aumento da bilirrubina, esteatose hepática
	Raras	Hepatite, reativação da hepatite B ¹ , hepatite autoimune ¹

	Desconhecidas	Insuficiência hepática ¹
Alterações na pele e tecido subcutâneo	Muito comuns	Rash (incluindo rash esfoliativo)
	Comuns	Prurido, urticária, contusões (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, início ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar) ¹ , alopecia ¹
	Incomuns	Sudorese noturna, manchas
	Raras	Eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , angioedema ¹ , vasculite cutânea ¹ , reação cutânea liquenoide ¹
	Desconhecidas	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite ¹
Alterações musculoesqueléticas e no tecido conjuntivo	Muito comuns	Dor musculoesquelética
	Comuns	Espasmos musculares (incluindo aumento da creatina fosfoquinase sanguínea)
	Incomuns	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico
	Raras	Síndrome tipo lúpus ¹
Alterações urinárias e renais	Comuns	Hematúria, insuficiência renal
	Incomuns	Noctúria
Alterações no sistema reprodutor e mamas	Incomuns	Disfunção erétil
Alterações gerais e no local da aplicação*	Muito comuns	Reação no local da injeção (incluindo coloração avermelhada no local da injeção),
	Comuns	Dor torácica, edema, febre ¹
	Incomuns	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Comuns	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.
	Desconhecidas	Aumento de peso ²
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Comuns	Cicatrização prejudicada

* Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula como “4. CONTRAINDICAÇÕES”, e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”

** Inclui estudos abertos de extensão.

¹ Reações adversas adicionais na vigilância pós-comercialização ou estudos clínicos de Fase IV: eventos

adversos descritos 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.

²A alteração média de peso em relação à situação basal para adalimumabe variou entre 0,3 kg e 1,0 kg nas indicações para adultos, em comparação com o placebo, cuja variação foi de -0,4 kg a 0,4 kg, durante tratamento de 4-6 meses. Foi também observado aumento de peso de 5-6 kg em estudos de extensão a longo prazo com exposições médias de

aproximadamente 1-2 anos sem grupo de controle, particularmente em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerosa. O mecanismo subjacente a este efeito não é claro, mas pode estar associado ao efeito anti-inflamatório do adalimumabe.

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

Hidradenitesupurativa: 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 da 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.

Em estudos realizados em pacientes com artrite reumatoide, uma diferença estatisticamente significativa para dor no local da injeção imediatamente após a aplicação foi observada entre adalimumabe 40 mg/0,8 mL e adalimumabe 40 mg/0,4 mL, representando uma redução mediana de 84% da dor no local da injeção com adalimumabe.

Infecções: em estudos controlados pivotais, 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 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, histoplasmoze disseminada, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, aspergilose e listeriose).

Malignidades e distúrbios linfoproliferativos: 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 um estudo clínico com adalimumabe em pacientes pediátricos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa não foram observadas malignidades em 93 pacientes pediátricos com uma exposição de 65,3 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 1.000 pacientes-ano dentre 5.291 pacientes tratados com adalimumabe contra uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1.000 pacientes-ano dentre 3.444 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 1.000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 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 1.000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.

A taxa (95% de intervalo de confiança) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 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 1.000 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 1.000 pacientes-ano, e a taxa de linfomas observada é de aproximadamente 1,3 por 1.000 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 3.989 pacientes tratados com adalimumabe em todos os estudos clínicos para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de aparecimento de Síndrome lúpus-símile de novo. 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 de DNA de dupla hélice, no final da fase aberta lead-in (após 16 semanas de adalimumabe) apresentaram testes positivos em 31,8% (pacientes tratados concomitantemente com metotrexato) e 33,7% (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 anteriormente apresentaram testes basais negativos para anticorpos de DNA de dupla-hélice, apresentaram testes positivos em 54,1% (pacientes tratados com placebo) e 52,6% (pacientes tratados com adalimumabe). Entre os pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato, 32,1% (pacientes tratados com placebo) e 33,3% (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 na visita basal e na Semana 24. Neste estudo aberto, 45,2% dos pacientes, que antes apresentaram anticorpos antinucleares negativos, reportaram resultados positivos na Semana 24. Nenhum destes pacientes tinha anticorpo contra DNA de dupla hélice.

Nenhum dos 202 pacientes pediátricos tratados com adalimumabe nos Estudos AIJ I e II, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de aparecimento de Síndrome lúpus-símile de novo.

O impacto da terapia prolongada com adalimumabe no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Psoríase – novo aparecimento e agravamento: casos de novo aparecimento de psoríase, incluindo psoríase pustular e psoríase palmoplantar, e casos de piora de psoríase pré-existente foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo adalimumabe. Muitos desses pacientes estavam usando concomitantemente imunossupressores (isto é, metotrexato, corticoesteroides).

Alguns desses casos necessitaram hospitalização. A maioria dos pacientes teve uma melhora da psoríase após a descontinuação do bloqueador de TNF. Alguns pacientes passaram por recorrência da psoríase quando do início de um diferente bloqueador de TNF. A descontinuação de ATENFE 40 / ATENFE 80 (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 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 radiográfica) 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.

No estudo controlado de Fase III com adalimumabe em pacientes pediátricos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (N=93), que avaliou a eficácia e segurança de uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas (N=31) e uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) toda semana (N=32), após dose de indução ajustada por peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 (N=63), ou uma dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80mg) na Semana 2 (N=30), as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 1,1% (1/93) dos pacientes.

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 malignidades relacionadas aos eventos adversos na combinação de adalimumabe e azatioprina/6-mercaptopurina quando comparadas com adalimumabe isoladamente.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

**DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0143.0074

Produzido por:

Alvotech hf
Reykjavík, Islândia.

Importado e Registrado por:

Megalabs Farmacêutica S.A.
Rua Simões da Mota, 57 – Rio de Janeiro – RJ - Brasil
CNPJ 33.026.055/0001-20

www.megalabsbrasil.com.br
SAC 0800 707 0987
sac@megalabsbrasil.com.br

Venda sob prescrição

Anexo B

Histórico de Alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/02/2025	Não disponível Gerado no momento do peticionamento	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	Versão inicial de bula	VPS	100 MG/ML SOL INJ CT BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML + AGU + ENV LEN ÁLCOOL 100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML + AGU + ENV LEN ÁLCOOL 100 MG/ML SOL INJ CT BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML+ CAN APLIC + ENV LEN ÁLCOOL 100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML + CAN APLIC + ENV LEN ÁLCOOL 100 MG/ML SOL INJ CT BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + AGU + ENV LEN ÁLCOOL 100 MG/ML SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + AGU + ENV LEN ÁLCOOL