Xilbrilada®

Pfizer Brasil Ltda.

Solução Injetável

40 mg/0,8 mL

Xilbrilada®
adalimumabe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Xilbrilada®
Nome genérico: adalimumabe

APRESENTAÇÕES

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

Apresentação 2: 40 mg em caneta com 0,8 mL*: embalagem com 2 canetas e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool.
*Caneta - consiste em uma seringa preenchida de dose única descartável (sistema autoinjetor).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (vide Indicações)

COMPOSIÇÃO

Cada seringa de Xilbrilada® contém:
adalimumabe.....40 mg
Excipientes* qsp.....0,8 mL
*L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, edetato dissódico di-hidratado, sacarose, L-metionina, polissorbato 80, água para injetáveis.

Cada caneta de Xilbrilada® contém:
adalimumabe.....40 mg
Excipientes* qsp.....0,8 mL
*L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, edetato dissódico di-hidratado, sacarose, L-metionina, polissorbato 80, água para injetáveis.

Xilbrilada® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Humira®. O desenvolvimento do Xilbrilada® demonstrou que ele é comparável ao Humira® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:
Adultos
Artrite Reumatoide
O 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).

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

O adalimumabe pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra DMARD.

Artrite Psoriásica
O 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.

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

Espondiloartrite Axial
- Espondilite Anquilosante (EA)
O 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)
O 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
O 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.

O adalimumabe também é indicado para reduzir sinais e sintomas e induzir remissão clínica em pacientes que perderam resposta ou são intolerantes ao infliximabe.

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa
O 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. O 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 corticosteroide pode ser reduzido ou descontinuado.

Psoríase em placas
O adalimumabe é indicado para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica.

Hidradenite Supurativa

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

Pediátricos

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular
O 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. O adalimumabe pode ser utilizado em monoterapia naqueles indivíduos intolerantes ao metotrexato ou quando o uso concomitante com metotrexato é inapropriado.

Artrite relacionada à Entesite
O 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
O 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
O adalimumabe é indicado para o tratamento de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes pediátricos (a partir dos 6 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
O 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
O 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

Resultados de Eficácia de Xilbrilada®
Artrite reumatoide
O programa de desenvolvimento clínico do biossimilar Xilbrilada® incluiu um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por ativo, em indivíduos com AR moderada a severamente ativa e com resposta inadequada ao MTX de base.

O estudo B5381002 foi um estudo multinacional, duplo-cego, randomizado, comparativo, de eficácia e segurança, de 597 indivíduos, desenhado para demonstrar a ausência de diferenças clinicamente significativas na eficácia, segurança e imunogenicidade de Xilbrilada® e Humira-UE [produto de referência da UE (União Europeia)] e, avaliar a segurança e imunogenicidade de Xilbrilada® após a transição do tratamento com Humira-UE para Xilbrilada®. O esquema de dose foi 40 mg injetados por via subcutânea a cada duas semanas. O desfecho de eficácia primário foi a taxa de resposta ACR20 na Semana 12. Os desfechos secundários incluíram a evolução temporal de ACR20 até a Semana 26, ACR50/70, DAS28-CRP, resposta da European League Against

Rheumatism (EULAR) e avaliações de remissão ACR/EULAR. Na Semana 26, 50% do braço Humira-UE foi novamente randomizada, em esquema cego, para o braço Xilbrilada®. Na Semana 52, todos os pacientes receberam Xilbrilada® aberto por 24 semanas adicionais.

Para o desfecho primário de ACR20 na Semana 12, as taxas de resposta observadas foram 68,7% para Xilbrilada® e 72,7% para Humira-UE. A análise primária para ACR20 na Semana 12 foi realizada com imputação sem resposta (NRI) para indivíduos que descontinuaram o tratamento antes da Semana 12 ou que tiveram avaliação faltante da Semana 12; as taxas de resposta ACR20 (ITT; NRI) na Semana 12 foram 68,4% e 71,1%. Em ambas as populações ITT e PP, os ICs de 95% bilaterais e os ICs de 90% da diferença do tratamento na taxa de resposta ACR20 na Semana 12, entre os 2 grupos, estavam totalmente contidos dentro da margem de equivalência simétrica de (-14,0% a 14,0%) e da margem de equivalência assimétrica de (-12,0% a 15,0%), demonstrando equivalência (similaridade) terapêutica entre os tratamentos com Xilbrilada® e Humira-UE.

Respostas similares entre os tratamentos com Xilbrilada® e Humira-UE foram observadas em cada visita do estudo até a Semana 26, conforme medidas por ACR20, ACR50, ACR70 e por parâmetros individuais ACR (incluindo HAQ-DI), DAS28-CRP, resposta EULAR, remissão DAS e remissão ACR/EULAR. Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na segurança ou imunogenicidade entre Xilbrilada® e Humira-UE.

Em alinhamento com os achados do primeiro período de tratamento, a dosagem até a Semana 52 continuou a mostrar a ausência de diferenças clinicamente significativas na eficácia, farmacodinâmica, imunogenicidade e segurança entre os indivíduos que receberam Xilbrilada®, Humira-UE e os indivíduos que fizeram a transição de Humira-UE para Xilbrilada®.

Com base nos resultados comparativos de eficácia e segurança clínica obtidos no Estudo B5381002 em indivíduos com AR, conclui-se que foi demonstrada biossimilaridade entre Xilbrilada® e Humira-UE. A totalidade das evidências corrobora que Xilbrilada® é biossimilar a Humira®.

Estudo clínico farmacocinético de múltiplas trocas de Xilbrilada® – Artrite Reumatoide
Os resultados do programa de estudo clínico farmacocinético de múltiplas trocas de Xilbrilada® (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas) suportam que: a revisão de eventos identificados como reações potencialmente imunogênicas ao medicamento, incluindo reações no local da injeção, não identificou qualquer desequilíbrio clinicamente significativo. Não houve nenhum caso avaliado clinicamente que atendesse aos critérios de Sampson para anafilaxia em qualquer braço de tratamento. O número e a porcentagem de participantes com reações potencialmente imunogênicas ao medicamento pelo status de anticorpo antidroga (ADA) ao longo do tempo foi pequeno, sem diferenças clinicamente significativas entre os dois braços de tratamento.

Resultados de Eficácia do Comparador – Humira®
Adultos
- Artrite reumatoide
Humira® (adalimumabe) foi avaliado em mais de 3000 pacientes com artrite reumatoide (AR) em estudos clínicos. Alguns pacientes foram tratados por até 120 meses. A eficácia e a segurança de Humira® (adalimumabe) foram avaliados em cinco estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados.[1-5]

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 Humira® (adalimumabe) 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, Humira® (adalimumabe) 20 mg + placebo semanal, Humira® (adalimumabe) 40 mg + placebo semanal, Humira® (adalimumabe) 20 mg + placebo a cada 2 semanas, Humira®

(adalimumabe) 40 mg + placebo a cada 2 semanas. Todos os pacientes receberam os tratamentos por via subcutânea (SC). A duração do estudo foi de 26 semanas.

O estudo III (DE019)[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 Humira® (adalimumabe) 20 mg semanalmente e injeções de Humira® (adalimumabe) 40 mg a cada duas semanas + placebo nas semanas alternadas. Todos os pacientes receberam os tratamentos por via SC. A duração do estudo foi de 52 semanas. Após este período, os pacientes puderam entrar em um período de extensão aberto no qual avaliou-se o uso de Humira® (adalimumabe) 40 mg/metotrexato a cada 2 semanas, por via SC, por até 10 anos.[6]

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 metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfassalazina e/ou sais de ouro. Os pacientes foram randomizados para receberem Humira® (adalimumabe) 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 Humira® (adalimumabe) 40 mg + metotrexato a cada 2 semanas, Humira® (adalimumabe) 40 mg a cada 2 semanas e monoterapia com metotrexato, por 104 semanas. Todos os tratamentos foram por via SC. Após a conclusão das primeiras 104 semanas de tratamento, 497 pacientes foram inscritos em uma fase de extensão aberta, na qual 40 mg de Humira® (adalimumabe) foi administrado a cada 15 dias por até 10 anos.

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

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

Respostas ACR

Tabela 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®[b] + MTX[c] N=63	Placebo N=110	Humira®[b] N=113	Placebo + MTX[c] N=200	Humira®[b] + MTX[c] N=207
ACR 20						
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46%	29,5%	63,3%
12 meses	ND	ND	ND	ND	24%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

[a]Estudo I = 24 semanas, Estudo II = 26 semanas, Estudo III = 24 e 52 semanas
[b]40mg de Humira® (adalimumabe) a cada 2 semanas
[c]MTX= metotrexato
*p<0,01, Humira® (adalimumabe) *versus* placebo
ND = Não disponível

No estudo IV, a resposta ACR 20 dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) 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 semanas[2], quando comparados ao placebo. No estudo III, estas melhoras foram mantidas ao longo de 52 semanas.[3]

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

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

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

Tabela 02. Respostas ACR no estudo V.[5]

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

[a] valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).
[b] valor de p da comparação entre monoterapia com Humira® (adalimumabe) e tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).
[c] valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com Humira® (adalimumabe) (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 Humira® 40 mg a cada 15 dias, 170 pacientes continuaram com o tratamento com Humira® (adalimumabe) 40 mg a cada 15 dias por 10 anos. Dentre esses, 154 pacientes (90,6%) apresentaram resposta ACR 20; 127 pacientes (74,7%) tiveram resposta ACR50; e 102 pacientes (60,0%) apresentaram resposta ACR 70.

Na semana 52, 42,9% dos pacientes que receberam o tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 – CRP <2,6), comparados a 20,6% dos pacientes que receberam monoterapia com metotrexato e 23,4% dos que receberam monoterapia com Humira® (adalimumabe). O tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato foi superior às monoterapias com metotrexato e Humira® (adalimumabe) (ambos p<0,001) em atingir baixa atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide recentemente diagnosticada de moderada a grave intensidade. Dos 342 pacientes originalmente randomizados para a terapia com Humira® (adalimumabe) ou a terapia combinada de Humira® (adalimumabe) com metotrexato que entraram no estudo de extensão aberto, 171 pacientes completaram 10 anos de tratamento com Humira® (adalimumabe). 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 Humira® (adalimumabe) apresentaram uma duração média da artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, o dano articular estrutural foi avaliado radiograficamente e expresso por meio da mudança no escore total de Sharp modificado e seus componentes (escores de erosão e de estreitamento dos espaços articulares). Os pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) e metotrexato apresentaram significativamente menos progressão radiográfica do que os pacientes tratados apenas com metotrexato, após 6 e 12 meses (Tabela 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. 113/207 pacientes originalmente tratados com Humira® (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas foram avaliados após 5 anos. Destes, 66 pacientes não mostraram nenhuma progressão do dano estrutural, definida por mudança no escore total de Sharp de zero ou menos.[6]

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
Escore de erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Escore de estreitamento dos espaços articulares	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

[a] valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).
[b] valor de p da comparação entre monoterapia com Humira® (adalimumabe) e tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).
[c] valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com Humira® (adalimumabe) (teste U de Mann-Whitney).
MTX = metotrexato
IC = Intervalo de confiança

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

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

Qualidade de vida e função física
Qualidade de vida e função física foram avaliados pelo HAQ (Health Assessment Questionnaire), em todos os estudos de Humira® (adalimumabe), com placebo como comparador, sendo uma medida de desfecho co-primária no estudo III. Todos os grupos tratados com Humira® (adalimumabe) apresentaram melhora significativamente maior que o placebo no índice de incapacidade do HAQ, após 6 meses, o mesmo acontecendo no estudo III após 52 semanas. Nestes estudos, uma melhora do componente físico do Short Form 36 (SF-36) também suporta estes achados. No estudo V, a melhora do índice de incapacidade do HAQ e do componente físico do SF-36 foi significativamente maior para o grupo tratado com Humira® (adalimumabe) e metotrexato, quando comparada aos grupos tratados com monoterapia com Humira® (adalimumabe) 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 período.[3]

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
Humira® (adalimumabe) 40 mg SC a cada duas semanas, foi avaliado em pacientes com artrite psoriásica moderada a grave em 2 estudos controlados por placebo. No estudo I, foram observados 313 pacientes adultos com resposta inadequada a anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), por 24 semanas.[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 Humira® (adalimumabe) 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 Humira® (adalimumabe) para artrite psoriásica[7]

Respostas	Estudo I[7]		Estudo II[8]	
	Placebo N=162	Humira® (adalimumabe)	Placebo N=49	Humira® (adalimumabe)
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 Humira® (adalimumabe) e placebo
**p<0,05 para todas as comparações entre Humira® (adalimumabe) e placebo

As respostas ACR foram mantidas na fase de extensão aberta por até 136 semanas.[9]

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. Humira® (adalimumabe) reduziu a taxa de progressão do dano articular periférico, quando comparado com o placebo (mudança média do mTSS = 0,8 ± 2,42 no grupo placebo na semana 24 comparado a 0,1± 1,95 no grupo tratado com Humira® (adalimumabe) na semana 48, p < 0,001).[9,10] Nos pacientes tratados com 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 Humira® (adalimumabe) demonstraram melhora significativa na função física, avaliada pelo HAQ e pelo SF-36 comparados aos pacientes que receberam placebo, na semana 24.[7] A melhora da função física continuou durante a fase de extensão aberta até a semana 136.[9]

- Espondilite Anquilosante

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

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

A melhora nas respostas ASAS e nos escores BASDAI foi mantida por até 2 anos.[14]

Pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) apresentaram melhora significativamente maior nos escores de dor, fadiga e rigidez,[15] e nos escores de qualidade de vida (SF-36 e ASQoL – Questionário de Qualidade de Vida para Espondilite Anquilosante), quando comparados aos que receberam placebo, na semana 24.[16]

Tendências semelhantes (nem todas estatisticamente significantes) 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 Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em dois estudos randomizados, duplo cego controlados por placebo, em pacientes com espondiloartrite axial não-radiográfica (nr-axSpA). O estudo nr-axSpA I avaliou pacientes com nr-axSpA ativa. O estudo nr-axSpA II foi um estudo de descontinuação de tratamento em pacientes com nr-axSpA ativa que atingiram a remissão durante o tratamento aberto com Humira® (adalimumabe).

Estudo n-axSpA I
No estudo nr-axSpA I, Humira® (adalimumabe) 40 mg a cada duas semanas foi avaliado em 185 pacientes por 12 semanas, em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em pacientes com nr-axSpA espondiloartrite axial ativa não radiográfica [média basal da atividade da doença (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) de 6,4 para pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) e 6,5 para pacientes recebendo placebo] que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a ≥ 1 AINEs, ou que apresentam contraindicação a AINES. Os pacientes incluídos foram classificados de acordo com o critério ASAS de EpA axial, excluindo pacientes que satisfizeram os critérios de New York modificados para espondilite anquilosante e aqueles com psoríase ou artrite psoriásica. O objetivo primário foi a porcentagem de pacientes que alcançaram o critério de resposta ASAS40 na semana 12.[17]

Trinta e três (18%) dos pacientes foram tratados concomitantemente com drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e 146 (79%) dos pacientes, com AINEs no baseline. O período duplo-cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, no qual, os pacientes receberam Humira® (adalimumabe) 40mg, por via subcutânea, a cada duas semanas por 144 semanas adicionais. A semana 12 mostrou uma melhora estatisticamente significante dos sinais e sintomas da nr-axSpA ativa em pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) 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 Humira® (adalimumabe) [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%**
ASDAS[c,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**

[a] = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites
[b] = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] = Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante
[d] = alteração média do baseline
[e] = n=91 no placebo e n=87 para Humira® (adalimumabe)
[f] = Short Form-36 Health Status Survey™ Versão 2 pontuação de componente físico
[g] = Health Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias
[h] = Proteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)
[i] = n = 73 no placebo e n=70 para Humira® (adalimumabe)
[j] = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[k] = n = 84 no placebo e para Humira® (adalimumabe)
[l] = n = 82 no placebo e n = 85 para Humira® (adalimumabe)

[m] = n = 93
*** valor p < 0,001
** valor p < 0,01
* valor p < 0,05
[#] = análises NRI para todos os *endpoints* categóricos, análise LOCF para HAQ-S e PCR-us e análise de casos observados para SF-36 e pontuação SPARCC RNM.

Tabela 08. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I placebo-controlado de Humira® (adalimumabe) 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 [d,k]	-0,9	-4,3**
SPARCC RNM coluna [d, l]	-0,5	-2,3**

[a] = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites
[b] = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] = Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante
[d] = alteração média do baseline
[e] = n=72 no placebo e n=66 para Humira® (adalimumabe)
[f] = Short Form-36 Health Status Survey™ Versão 2 pontuação de componente físico
[g] = Health Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias
[h] = Proteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)
[i] = n = 54 no placebo e n=50 para Humira®
[j] = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[k] = n = 64 no placebo e para Humira® (adalimumabe)
[l] = n = 62 no placebo e n = 65 para Humira® (adalimumabe)
[m] = n = 72
*** valor p < 0,001
** valor p < 0,01
* valor p < 0,05
[#] = análises NRI para todos os *endpoints* categóricos e análise de casos observados para HAQ-S, PCR-us, SF-36 e pontuação SPARCC RNM.

Tabela 09. Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I aberto de extensão de Humira® (adalimumabe) [18,19]

Endpoint	Semana 24 N=171	Semana 68 N=145	Semana 156 N=122
ASAS[a] 40	89 (52,0%)	97 (66,9%)	81 (66,4%)
ASAS 20	117 (68,4%)	116 (80,0%)	101 (82,8%)
ASAS 5/6	74 (43,3%)	72 (49,7%)	58 (47,5%)
ASAS remissão parcial	45 (26,5%)[g]	53 (36,6%)	52 (43,3%)
BASDAI[b] 50	86 (50,3%)	93 (64,8%)	85 (69,7%)
ASDAS[c,d]	-1,5[j]	-1,8[k]	-1,7[l]

ASDAS Doença 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]

[a] = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites
[b] = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] = Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante
[d] = alteração média do baseline
[e] = Short Form-36 Health Status Survey™ Versão 2 pontuação de componente físico
[f] = Health Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias
[g] = Proteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)
[h] = n = 170
[i] = n = 120
[j] = n = 163
[k] = n = 140
[l] = n = 118
[m] = n = 177
[n] = n = 151, semana 52
[o] = n = 121
[p] = n = 131
[q] = n = 112
[r] = n = 97
[#] = análise dos casos observados.

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

Endpoint	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
Hs-CRP [d,g]	-6,0[p]	-5,9[q]	-4,2[r]

[a] = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites
[b] = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] = Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante
[d] = alteração média do baseline
[e] = Short Form-36 Health Status Survey™ Versão 2 pontuação de componente físico
[f] = Health Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias
[g] = Proteína C-Reativa ultra-sensível (mg/L)
[h] = n = 96
[i] = n = 129
[j] = n = 110
[k] = n = 93
[l] = n = 95
[m] = n = 138
[n] = n = 116, semana 52
[o] = n = 96
[p] = n = 97
[q] = n = 83

[r] = n = 75
[#] = análise dos casos observados.

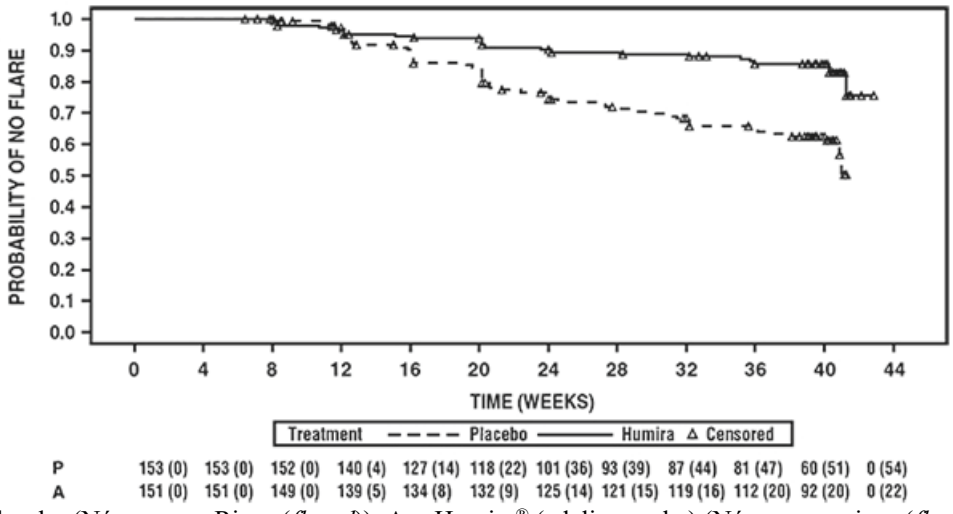
Inibição da inflamação
Foram mantidas melhoras significantes dos sinais da inflamação como medidos pelo hs-CRP e MRI para as articulações sacroilíacas e a coluna em pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) durante a Semana 156 e Semana 104, respectivamente. SPARCC MRI para articulações sacroilíacas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

Qualidade de vida e capacidade física
A qualidade de vida relacionada com a saúde e a capacidade física foram avaliadas através dos questionários HAQ-S e SF-36. Humira® (adalimumabe) mostrou uma melhora estatisticamente significativa na nota total do HAQ-S e na pontuação do componente físico do SF-36 (PCS) do início até a semana 12 comparados com o placebo. Os resultados para SF-36 (PCS) e HAQ-S foram sustentados durante as Semanas 52, 68 e 156, respectivamente. [17-19]

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

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

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier Resumindo o Tempo de Remissão no Estudo nr-axSpA II



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

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

Na Semana 68, os pacientes que receberam tratamento contínuo com Humira® (adalimumabe) apresentaram melhora estatisticamente significativa maior dos sinais e sintomas de nr-axSpA ativa em comparação com os pacientes alocados para descontinuação do tratamento durante o período duplo-cego do estudo (Tabela 11).

Tabela 11. Resposta à Eficácia no Período Controlado por Placebo para o Estudo nr-axSpA II

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

[a] Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites
[b] Baseline é definida como baseline aberta quando os pacientes têm doença ativa.
A linha is defined as open label baseline when patients have active disease.
[c] Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante
[d] Agravamento Parcial é definido com ASDAS ≥ 1.3 a < 2.1 em 2 visitas consecutivas.
*** valor p < 0.001
** valor p < 0.01

- Doença de Crohn
A segurança e a eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em mais de 1400 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 I[20] de DC (M02-403) e Estudo II[21] de DC (M04-691). No Estudo I[20] de DC, 299 pacientes virgens de antagonistas de TNF foram randomizados para um de quatro grupos de tratamento: placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 e 80 mg na semana 2, 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, e 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2. No Estudo II[21] de DC, 325 pacientes que tinham perdido resposta ou eram intolerantes ao infliximabe foram randomizados para receber ou 160 mg Humira® (adalimumabe) na semana 0 e 80 mg na semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Em ambos estudos os resultados clínicos foram avaliados na semana 4. Uma maior porcentagem de pacientes tratados com 160/80 mg de Humira® (adalimumabe) alcançou a indução de remissão clínica, em comparação com o placebo na semana 4, independentemente dos pacientes serem virgens de tratamento com bloqueadores de TNF (Estudo I[20] de DC), ou terem perdido resposta ou terem sido intolerantes ao infliximabe (Estudo II[21] de DC) - Tabela 12.

Tabela 12. Indução de Remissão e Resposta Clínica nos Estudos I[20] e II[21] de DC (Porcentagem de Pacientes)

	Estudo I de DC		**Estudo II de DC**	
	Placebo N=74	**Humira® 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira® 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 III[22] de DC (M02-404). No Estudo III[22] de DC, 854 pacientes receberam de forma aberta 80 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 e 40 mg na semana 2. Na semana 4 os pacientes foram randomizados para receber 40 mg em semanas alternadas, 40 mg todas as semanas, ou placebo com uma duração total do estudo de 56 semanas. Pacientes com resposta clínica (CR-70 = diminuição do CDAI ≥ 70) na semana 4 foram estratificados e analisados separadamente daqueles sem resposta clínica na semana 4.

No Estudo III[22] de DC (CHARM), na semana 4, 58% (499/854) dos pacientes apresentavam resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Os índices de manutenção da remissão e de resposta clínica estão representados na Tabela 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 III[22] de DC (Porcentagem de Pacientes)

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

Remissão clínica corresponde a CDAI < 150 e resposta clínica a diminuição de pelo menos 70 pontos no CDAI em relação à avaliação inicial
* p < 0.001 para Humira vs placebo

Nos Estudos I[20] e II[21] de DC, foi observada melhora estatisticamente significante na pontuação total do questionário específico para a doença inflamatória intestinal (IBDQ) alcançada na semana 4 nos pacientes randomizados para Humira® (adalimumabe) 80/40 mg e 160/80 mg comparada a placebo. A melhora também foi vista nas semanas 26 e 56 no Estudo III de DC entre os grupos de tratamento adalimumabe comparados com o grupo placebo. No Estudo III, houve também uma diminuição estatisticamente significante de hospitalização e cirurgias relacionadas à doença quando comparada com o placebo na Semana 56[23].

No Estudo I[20], 117/276 pacientes com DC e 272/777 pacientes do Estudo II[21] e III[22] foram acompanhados por pelo menos 3 anos em terapia aberta com Humira® (adalimumabe).

Respectivamente 88 (75,2%) e 189 (69,5%) pacientes, continuaram com remissão clínica. A resposta clínica foi mantida em 107 (91,5%) e 248 (91,2%) pacientes, respectivamente. Os 117/854 pacientes (a partir de estudo DC III) apresentaram fístulas drenadas tanto na seleção como no baseline. Para a avaliação da cicatrização das fístulas, os dados de ambas as doses de adalimumabe utilizados no estudo foram agrupados. A proporção de pacientes com cicatrização das fístulas na semana 26 foi estatística e significativamente maior em pacientes tratados com adalimumabe [21/70 (30,0%)] em comparação com placebo [6/47 (12,8%)]. A cicatrização completa das fístulas foi mantida até a Semana 56 em 23/70 (32,9%) pacientes no grupo com adalimumabe e 6/47 (12,8%) no grupo placebo.

Um estudo endoscópico (M05-769) que envolveu 135 pacientes, indicou um efeito de Humira® (adalimumabe) na cicatrização da mucosa. 27,4% dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) tinham cicatrização da mucosa na semana 12 comparados com 13,1% dos pacientes-placebo (p=0,056), e 24,2% dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) 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 Humira® (adalimumabe) foi testada em pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave (escore Mayo de 6 a 12 e com subtotal de endoscopia de 2 a 3 pontos) em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo controlados. Os pacientes tinham de ter um diagnóstico de colite ulcerativa por mais de 90 dias, confirmado por endoscopia. Eles tinham de ter a doença ativa apesar do tratamento com pelo menos um dos seguintes corticosteroides orais ou imunossupressores: prednisona, azatioprina ou 6-mercaptopurina. Os pacientes foram excluídos da participação

nos estudos se eles tinham uma história de colectomia subtotal com ileostomia ou proctocolectomia com reservatório ileal e anastomose ileoanal, bolsa de Koch ou ileostomia para retocolite ulcerativa ou se estava planejando uma cirurgia intestinal, ou se eles tinham um diagnóstico vigente de colite fulminante e / ou megacólon tóxico, colite indeterminada, ou doença de Crohn, se sua doença estava limitada ao reto (proctite ulcerativa), ou se eles estavam recebendo nutrição parenteral. Pacientes com *Clostridium difficile* positivo no exame de fezes, infecções que requerem tratamento intravenoso, que tinha um histórico de malignidade tratada com sucesso diferente de carcinoma cutâneo de células escamosas não metastáticas ou basocelular e/ou carcinoma localizado no colo do útero, ou uma história de listeria, histoplasmose, infecção crônica ou ativa da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana, síndrome da imunodeficiência, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, ou tuberculose não tratada (TB) também foram excluídos, bem como os pacientes cuja endoscopia mostrou evidências de displasia ou malignidade. No estudo UC-I[25], 390 pacientes que nunca foram tratados com antagonistas de TNF foram randomizados para receber: placebo nas semanas 0 e 2 ou 160 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 seguido por 80 mg na semana 2, ou 80 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 seguindo por 40 mg na semana 2. Depois da semana 2, pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) nas semanas anteriores, receberam 40 mg de Humira® (adalimumabe) a cada 14 dias. A remissão clínica (definida como escore Mayo ≤ 2 sem subtotal > 1) foi avaliada na semana 8.

No estudo UC-II[26], 248 pacientes receberam 160 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0, 80 mg na semana 2 e 40 mg a cada 14 dias nas semanas seguintes, e, 246 pacientes receberam placebo. Os resultados clínicos foram avaliados para indução de remissão na semana 8 e para manutenção da remissão na semana 52.

Indivíduos induzidos com 160/80 mg de Humira® (adalimumabe) atingiram a remissão clínica *versus* o placebo na semana 8 em porcentagens estatística e significativamente maiores no estudo UC-I (18% vs 9%, respectivamente, p=0.031) e no estudo UC-II (17% vs 9%, respectivamente, p=0,019). No estudo UC-II, entre os tratados com Humira® (adalimumabe) que estavam em remissão na semana 8, 21/41 (51%) estavam em remissão na semana 52.
Os resultados do estudo UC-II são apresentados na Tabela 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 ≥ 30% além de um decréscimo no subescore de sangramento retal [SSR] ≥ 1 ou um SSR absoluto de 0 ou 1;
*p<0,05 para Humira® (adalimumabe) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.
**p<0,001 para Humira® (adalimumabe) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.
[a] Daqueles que recebiam corticosteroides no início do tratamento.

Aproximadamente 40% dos pacientes do estudo UC-II apresentaram falha da terapia primeiro com o tratamento com anti-TNF infliximabe. A eficácia de Humira® (adalimumabe) nestes pacientes foi reduzida, quando comparada com os pacientes que não tiveram um tratamento prévio com anti-TNF. Entre estes pacientes que

haviam falhado no tratamento prévio com anti-TNF, a remissão foi alcançada na semana 52 por 3% no grupo placebo e 10% no grupo com Humira® (adalimumabe).

Os pacientes dos estudos UC-I e UC-II tiveram a opção de continuar um estudo aberto de extensão de longo prazo (UC-III). Após três anos de tratamento com Humira® (adalimumabe), 74% (268/360) continuaram em remissão clínica por escore parcial Mayo.

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

- Psoríase em Placas
A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em estudos duplo-cegos, randomizados, realizados em pacientes adultos com psoríase crônica em placas (envolvimento ≥ 10% BSA e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 ou ≥ 10) que eram candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. 73% dos pacientes envolvidos nos estudos de psoríase fase I e II receberam terapia sistêmica prévia ou fototerapia. A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) também foram avaliadas em estudos duplo-cegos, randomizados, realizado em pacientes adultos com psoríase crônica em placas moderada a grave com acometimento das mãos e/ou pés que eram candidatos a terapia sistêmica[27].

O Estudo I[28] de Psoríase (M03-656) avaliou 1212 pacientes durante três períodos de tratamento. No período A, os pacientes receberam placebo ou Humira® (adalimumabe) na dose inicial de 80 mg seguida por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 1, após a dose inicial. Após 16 semanas de terapia, os pacientes que alcançaram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhora da pontuação PASI de pelo menos 75% em relação à avaliação inicial), entraram no período B e receberam de forma aberta 40 mg de Humira® em semanas alternadas. Os pacientes que mantiveram resposta PASI ≥75 na semana 33 e que haviam sido originariamente randomizados para terapia ativa no Período A, foram novamente randomizados no Período C para receber 40 mg Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas ou placebo por mais 19 semanas. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 18.9 e a Avaliação Médica Global (Physician's Global Assessment - PGA) inicial variou de "moderada" (53% dos indivíduos incluídos), a "grave" (41%) e a "muito grave" (6%).

O Estudo II[29] de Psoríase (M04-716) comparou a eficácia e segurança de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (MTX) e placebo em 271 pacientes. Os pacientes receberam placebo, uma dose inicial de MTX de 7.5 mg e, posteriormente, a dose era aumentada até a semana 12, com a dose máxima de 25 mg ou uma dose inicial de 80 mg de Humira® (adalimumabe) seguida por 40 mg em semanas alternadas (iniciando uma semana após a dose inicial) durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação de Humira® (adalimumabe) e MTX para além de 16 semanas de tratamento. Os pacientes recebendo MTX que atingissem uma resposta PASI ≥ 50 na semana 8 e/ou 12 não recebiam futuros aumentos de dose. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 19.7 e a Avaliação Médica Global (*Physician's Global Assessment* - PGA) inicial variou de "moderada" (48% dos indivíduos incluídos), a "grave" (46%) e a "muito grave" (6%). Pacientes dos Estudos de Psoríase de Fase II e III foram eleitos a participar de um estudo clínico de extensão aberto (M03-658), onde Humira® (adalimumabe) foi administrado por pelo menos mais 108 semanas.

Nos Estudo I[28] e II[29] 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 I[28] de Psoríase (REVEAL)
Resultados de Eficácia na Semana 16

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

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

[b] p<0.001 Humira® vs. Placebo

Tabela 16. Estudo II[29] de Psoríase (CHAMPION)
Resultados de Eficácia na Semana 16

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

[a] p<0.001 Humira® vs. placebo
[b] p<0.001 Humira® vs. MTX
[c] p<0.01 Humira® vs. placebo
[d] p<0.05 Humira® vs. MTX

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

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

Em um estudo de extensão aberto, para pacientes que tiveram a frequência de dose aumentada de 40 mg a cada 14 dias para 40 mg semanal devido a uma resposta PASI abaixo de 50%, 26,4% (92/349) e 37,8% (132/349) dos pacientes atingiram uma resposta PASI 75 nas semanas 12 e 24, respectivamente.

Na semana 16 foram observadas melhoras estatisticamente significantes no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), em relação aos valores basais quando comparadas com placebo (Estudos I[30] e II[31]) e MTX (Estudo II31). No Estudo I[28] também foram evidenciadas melhoras no componente físico e mental da pontuação do SF-36 de forma estatisticamente significante, quando comparado ao placebo.

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

O Estudo III[27] de psoríase (REACH) comparou a eficácia e segurança de Humira® (adalimumabe) *versus* placebo em 72 pacientes com psoríase em placas crônica moderada a grave e com psoríase nas mãos e/ou pés. Os pacientes receberam uma dose inicial de 80 mg de Humira® (adalimumabe) seguido de 40 mg a cada duas semanas (começando uma semana após a dose inicial) ou placebo durante 16 semanas. Na semana 16, uma proporção estatisticamente significativa de pacientes que receberam Humira® 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 Humira® (adalimumabe) *versus* placebo em 217 pacientes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os pacientes receberam uma dose inicial de 80 mg de Humira® (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 Humira® (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 Humira® (adalimumabe) atingiram pelo menos 75% de melhora na mNAPSI (mNAPSI 75) e uma PGA-F de "claro" ou "mínimo" com pelo menos 2 pontos de melhora em relação ao basal na Semana 26 quando comparado com placebo. (veja a tabela a seguir). A melhora percentual no NAPSI foi estatística e significativamente maior em pacientes com Humira® (adalimumabe) quando comparados com placebo na Semana 16 (44,2% vs. 7,8%) e na Semana 26 (56,2% vs 11,5%).

Uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes no grupo de 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, Humira® (adalimumabe) demonstrou um tratamento benéfico para pacientes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento da pele (BSA ≥ 10% E BSA < 10% e ≥ 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® 40 mg semanas alternadas N = 109**
≥ mNAPSI 75 (%)	3,4	46,6[a]
PGA-F claro/ mínimo e ≥ 2 pontos de melhora em relação ao basal (%)	6,9	48,9[a]

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

Os pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) mostraram uma melhora no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), na Semana 26, a partir da linha de base, quando comparados com o placebo. Entre aqueles pacientes que continuaram recebendo o tratamento com Humira® (adalimumabe) até a Semana 52, as respostas mNAPSl 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 Humira® (adalimumabe) até a Semana 52, 65,0 % atingiram resposta em mNAPSI 75 e 61,3% atingiram resposta em PGA-F claro/ mínimo e ≥ 2 pontos de melhora em relação ao basal.

- Hidradenite Supurativa

A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) 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 abcessos ou nódulos inflamatórios.

O estudo HS-I (M11-313)[32] avaliou 307 pacientes em dois períodos de tratamento. No Período A, os pacientes receberam placebo ou Humira® (adalimumabe) em uma dose inicial de 160 mg na Semana 0, 80 mg na Semana 2 e 40 mg a cada semana a partir da Semana 4 até a Semana 11. O uso concomitante de antibióticos não foi permitido durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) no Período A foram randomizados novamente no Período B para um dos três grupos de tratamento (40 mg de Humira® (adalimumabe) a cada semana, 40 mg de Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas ou placebo da Semana 12 à Semana 35). Os pacientes que foram randomizados para o placebo no Período A foram designados a receber 40 mg de Humira® a cada semana no Período B.

O estudo HS-II (M11-810)[32] avaliou 326 pacientes em dois períodos de tratamento. No Período A, pacientes receberam placebo ou Humira® (adalimumabe) em uma dose inicial de 160 mg na Semana 0, 80 mg na Semana 2 e 40 mg a cada semana a partir da Semana 4 até a Semana 11. 19.3% dos pacientes continuaram a terapia oral de base com antibióticos durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) no Período A foram randomizados novamente no Período B para um dos três grupos de tratamento (40 mg de Humira® (adalimumabe) a cada semana, 40 mg de Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas ou placebo da Semana 12 à Semana 35). Os pacientes que foram randomizados para o placebo no Período A foram designados a receber placebo no Período B.

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

Resposta Clínica
A resposta clínica das lesões inflamatórias foi avaliada utilizando a Resposta Clínica de Hidradenite Supurativa (HiSCR: pelo menos uma redução de 50% na contagem total de abcessos e nódulos inflamatórios com nenhum aumento na contagem de abcessos 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 significamente maior de pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) *versus* o placebo alcançaram a HiSCR. Na Semana 12, uma proporção significamente maior de pacientes no Estudo HS-II experimentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele relacionada com a HS (veja tabela a seguir). Os pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) apresentaram redução significativa no risco de agravamento da doença durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

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

	Estudo HS-I		**Estudo HS-II**	
Desfecho	**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 ≥ 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 Humira® (adalimumabe) vs. Placebo
[a] Entre todos os pacientes randomizados
[b] Entre os pacientes com baseline de avaliação de dor na pele relacionada a HS ≥ 3, baseado na Escala de Classificação Numérica de 0-10 onde 0 = sem dor cutânea e 10 =a pior dor cutânea imaginável.

Entre os pacientes que foram randomizados para Humira® (adalimumabe) com dose semanal contínua, a taxa de HiSCR global da Semana 12 foi mantida até a Semana 96.

O tratamento à longo prazo com Humira® (adalimumabe) 40 mg semanalmente por 96 semanas não identificou novos achados de segurança.

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

- Uveíte

A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em pacientes adultos com uveíte não infecciosa intermediária, posterior e pan-uveíte (também conhecida como uveíte não infecciosa que afeta o segmento posterior), excluindo os pacientes com uveíte anterior isolada, em dois estudos randomizados, duplo cegos, placebo-controlados (Estudo UV I (M10-877)[33] e Estudo UV II (M10-880)[34]). Os pacientes receberam placebo ou Humira® (adalimumabe) em uma dose inicial de 80 mg seguidos de 40 mg a cada duas semanas iniciando-se na semana seguinte à dose inicial. Foram permitidas doses concomitantes estáveis de imunossupressores não biológicos. O desfecho primário de eficácia em ambos os estudos foi o tempo para a falha do tratamento. Seguindo o controle inicial da doença, um prolongamento no tempo para a falha do tratamento resultará na redução do risco de reaparecimento da inflamação, inflamação e perda de visão.

A falha do tratamento foi definida por um resultado multi-componente baseado em novas lesões ativas inflamatórias (coreorretinite), grau celular da câmara anterior (AC), grau de turvação vítrea (VH) e melhor correção da acuidade visual (BCVA).

O Estudo UV I avaliou 217 pacientes com uveíte ativa, apesar do tratamento com corticoides (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 corticoides (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 significante do risco de falha do tratamento em pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) *versus* os pacientes que receberam placebo (veja tabela 19). Os dois estudos demonstraram um efeito rápido e sustentado de Humira® (adalimumabe) na taxa de falha do tratamento *versus* placebo (veja Figura 02).

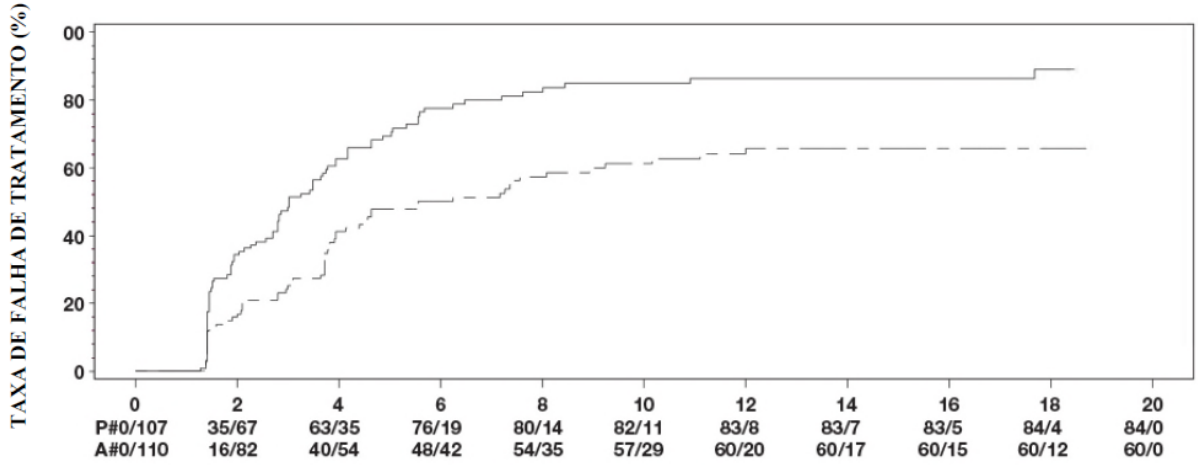
Tabela 19. Tempo para a Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II

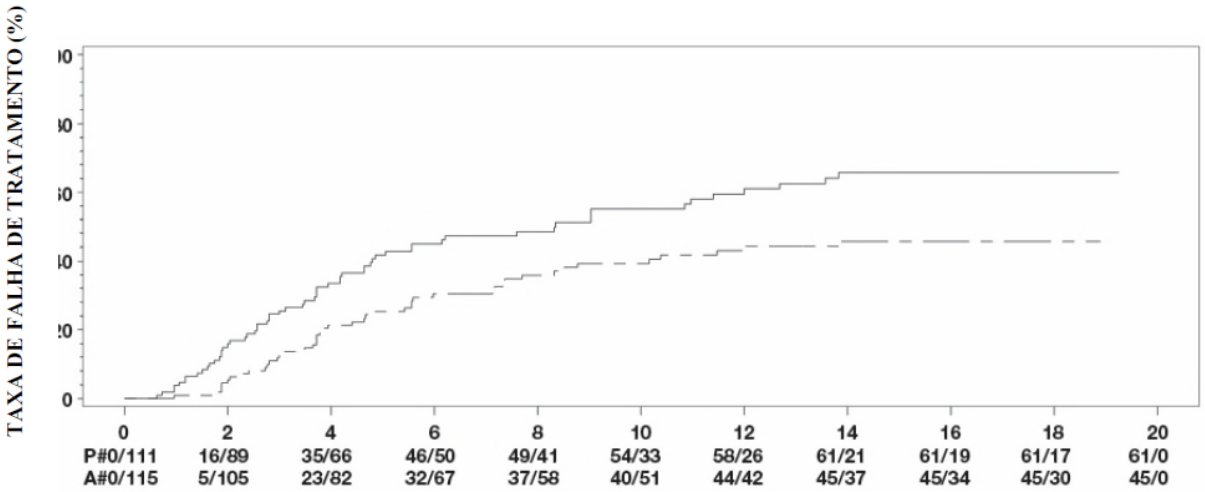
Análise do tratamento	**N**	**Falha N (%)**	**Média do tempo de falha (meses)**	**HR[a]**	**CI 95% para HR**	**valor p[b]**
Tempo para Falha do Tratamento a partir da Semana 06 no Estudo UV I						
Análise Primária (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumabe	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 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 à outras razões que não a falha do tratamento foram censuradas no momento da desistência.

a. HR (*hazard ratio*) de adalimumabe vs placebo de regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator
b. 2-side P value a partir do teste log rank
c. NE = não estimado. Menos da metade dos pacientes em situação de risco teve um evento.

Figura 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)





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

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

	UV I			UV II		
Componente de Tempo para Falha do Tratamento	**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 de turvação vítrea	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.

a. HR (hazard ratio) de adalimumabe vs placebo de regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator
b. 2-side P value a partir do teste log rank

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

Dos 424 indivíduos incluídos na extensão sem controle a longo prazo dos Estudos UV I e UV II, 60 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 364 pacientes restantes, 269 pacientes avaliáveis (74%) atingiram 78 semanas de tratamento com tratamento aberto de adalimumabe. Com base na abordagem de dados observados, 216 (80,3%) estavam em quiescência (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC ≤ 0,5+, grau VH ≤ 0,5+) com dose concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg por dia e 178 (66,2%) estavam em quiescência livre de esteroides. O BCVA foi melhorado ou mantido (deterioração <5 letras) em 88,6% dos olhos na semana 78. Os dados após a semana 78 foram geralmente consistentes com esses resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após esse período. No geral, entre os pacientes que interromperam o estudo, 18% interromperam devido a eventos adversos e 8% devido à resposta insuficiente ao tratamento com adalimumabe.

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

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

AIJp I
A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo[35] 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 suspendido o seu uso por pelo menos 2 semanas antes da administração da droga do estudo. Os pacientes mantiveram as doses regulares de AINEs e/ou prednisona (≤ 0,2 mg/Kg/ dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI, todos os pacientes receberam 24 mg/m2 até no máximo 40 mg de Humira® (adalimumabe), a cada 14 dias por 16 semanas. A distribuição dos pacientes por idade e dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI está descrita na tabela 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 16º semana foram elegíveis para serem randomizados para a fase duplo-cego e receberam Humira® (adalimumabe) 24 mg/ m2 até o máximo de 40 mg ou placebo, a cada 14 dias por um período adicional de 32 semanas ou até o agravamento da doença. O critério para o agravamento da doença foi definido como uma piora de ≥ 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 nos estudos 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® (n=38)**	**Placebo (n=37)**	**Humira® (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 16º semana (n = 144), a resposta pediátrica ACR 30/50/90 foi mantida por até seis anos na fase OLE em pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) ao longo do estudo. No geral, 19 pacientes foram tratados por seis anos ou mais, sendo 11 dos 19 pacientes estando no grupo de faixa etária de 04 a 12 anos e os oito restantes, no grupo de faixa etária entre 13 e 17 anos.

As respostas gerais foram geralmente melhores, e menos pacientes desenvolveram anticorpos quando tratados com a combinação de Humira® (adalimumabe) e MTX comparados com Humira® (adalimumabe) isoladamente. 27 dos 171 pacientes (15,8%) apresentaram pelo menos um teste positivo para anticorpos anti-adalimumabe nas primeiras 48 semanas do estudo. A porcentagem foi de 5,9% (5/85) na população que recebeu MTX e de 25,6% (22/86) na população sem MTX. A taxa total foi maior que aquela observada nos estudos em adultos com artrite reumatoide (RA). As concentrações médias de adalimumabe nos indivíduos anticorpos anti-adalimumabe positivos foi menor que nos negativos e declinaram a níveis negligenciáveis na maioria dos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos após a identificação da primeira amostra positiva. Isso pode ter tido impacto na eficácia do produto nessa população, pois a proporção de indivíduos que alcançaram resposta PedACR30 na semana 16 foi menor nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos (63,2% comparado a 86,8% nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe negativos). Isso também refletiu nos resultados da semana 48 (42,9% vs 64,8%). As taxas de descontinuação devido a eventos adversos, inclusive os graves, foram semelhantes nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos e negativos. Considerando estes resultados, Humira® (adalimumabe) é recomendado para o uso em combinação com MTX e para o uso como monoterapia em pacientes cujo uso de MTX não é apropriado.

AIJp II
A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico[36] 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/m^2 de área de superfície corporal (ASC) de Humira® (adalimumabe) até um máximo de 20 mg a cada 14 dias em dose única por via subcutânea, por um período mínimo de 24 semanas. Durante o estudo, a maioria dos pacientes utilizaram metotrexato concomitantemente, com pouco reporte de uso de corticosteroides ou AINEs. Na Semana 12 e na Semana 24, a resposta ACR Pediátrica 30 foi de 93,5% e 90,0%, respectivamente, utilizando a abordagem dos dados observados. As proporções dos pacientes com ACR Pediátrica de 50/70/90 na Semana 12 e na Semana 24 foi de 90,3%/61,3%/38,7% e 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. Entre aqueles que responderam (ACR Pediátrica 30) na Semana 24 (n=27 dos 30 pacientes), a resposta ACR Pediátrica 30 foi mantida por até 60 semanas, na fase aberta do estudo, em pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) durante este período de tempo. Em geral, 20 pacientes foram tratados durante 60 semanas ou mais.

- Artrite relacionada a Entesite

A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em 46 pacientes pediátricos (com 6 a 17 anos de idade) com artrite relacionada à entesite. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber cada um 24 mg/m^2 de área de superfície corporal (ASC) de Humira® (adalimumabe) até um máximo de 40 mg, ou placebo a cada 14 dias, durante 12 semanas. O período duplo-cego foi seguido por um período aberto (OL), durante o qual os pacientes receberam 24 mg/m^2 por ASC de Humira® (adalimumabe) até um máximo de 40 mg por via subcutânea a cada 14 dias por um período adicional de até 192 semanas. O endpoint primário foi definido pela alteração da porcentagem, do número de articulações ativas com artrite (inchaço não devido à deformidade ou articulações com perda de movimento somado à dor e/ou sensibilidade), até a Semana 12 a partir do baseline, que foi alcançada com a diminuição percentual média de -62,6% em pacientes no grupo Humira® (adalimumabe) comparado a -11,6% em pacientes do grupo placebo. Melhora no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto do estudo até a semana 156. A maioria dos pacientes demonstraram melhora clínica nos *endpoints* secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações sensíveis (TJC), contagem de articulações inchadas (SJC), resposta pediátrica ACR 50 e resposta pediátrica ACR 70, mantendo-se essas melhorias durante o período OL até a Semana 156 do estudo.

- Doença de Crohn
Humira® (adalimumabe) foi avaliado em um estudo clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico[37] desenhado para avaliar a eficácia e segurança na indução e no tratamento de manutenção com doses dependentes do peso corporal (< 40 kg ou ≥ 40 kg) em 192 pacientes pediátricos entre 06 e 17 (inclusive) anos, com doença de Crohn de intensidade moderada a grave classificada como PCDAI > 30 (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI). Neste estudo, os pacientes tiveram que apresentar falha com a terapia convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) para Doença de Crohn. Além disso, os pacientes incluídos no estudo tiveram ou não tratamento prévio com infliximabe. Aqueles pacientes tratados previamente com infliximabe também deveriam apresentar perda de resposta prévia ou serem intolerantes ao infliximabe, no entanto aqueles que não apresentaram uma resposta inicial, foram excluídos do estudo.

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

Na semana 4, os pacientes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal, no momento do regime de manutenção, com Dose Inferior ou Dose Padrão, conforme apresentado na Tabela 23:

Tabela 23. Regimes de Manutenção

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

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

Resultados de Eficácia
O endpoint primário do estudo foi a remissão clínica na Semana 26, definida como PCDAI ≤ 10.

As taxas de remissão clínica e resposta clínica (definida como redução no PCDAI para no mínimo 15 pontos do baseline) são apresentadas na Tabela 22. Taxas de descontinuação de corticosteroides 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 20/10mg 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 Baseline < 40 (Doença de Crohn Moderada)			**PCDAI Baseline ≥ 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 Corticosteroides 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 corticosteroides	**N=33**	**N=38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de Imunomodulador[2]	N=60	N=57	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas[3]	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 imunosupressora apenas poderia ser descontinuada durante ou após a semana 26 a critério do investigador se o sujeito alcançar o critério de resposta clínica;
[3] definido como um fechamento de todas as fístulas que estavam drenando no *baseline* durante pelo menos 2 visitas consecutivas após o *baseline*.

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

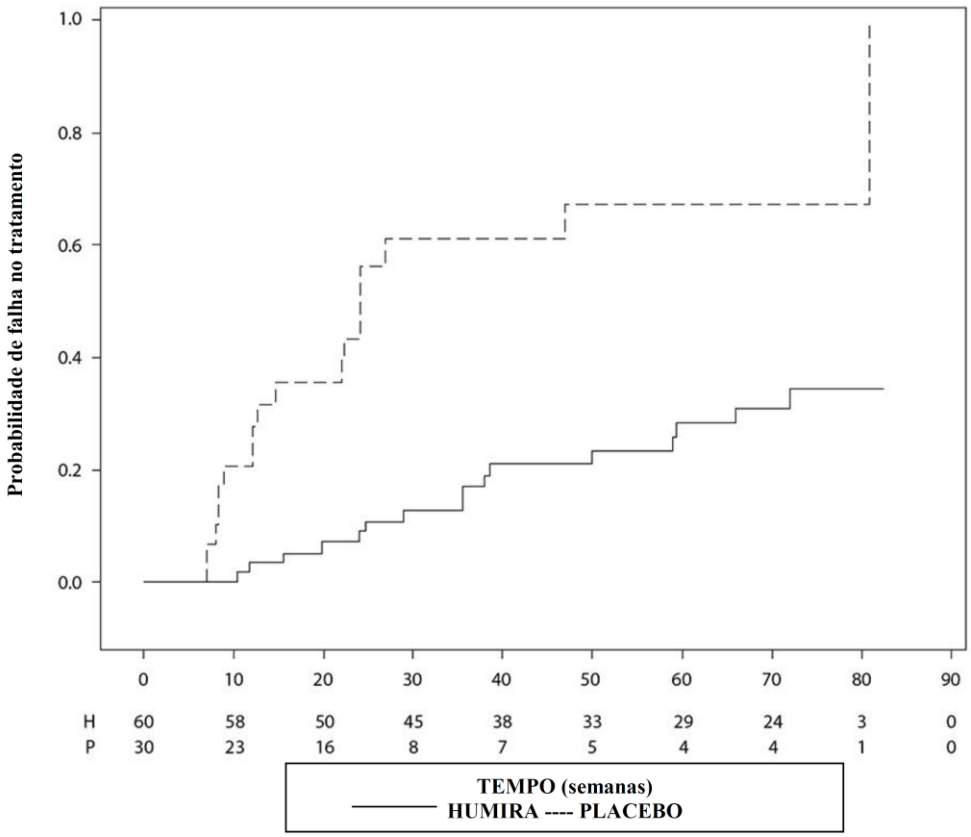
Os pacientes do Estudo de doença de Crohn Pediátrico tiveram a opção de continuar em um estudo aberto de longo prazo de extensão. Após 05 anos de terapia com Humira® (adalimumabe), 74% (37/50) dos pacientes continuaram a apresentar remissão clínica e 92% (46/50) dos pacientes continuaram a manter uma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

Uveíte Pediátrica
A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo controlado[38], 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 comorbilidades oculares sustentadas, ou agravamento das comorbilidades 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 que o tempo médio até a falha do tratamento não foi calculável para os pacientes tratados com adalimumabe porque menos da metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. O adalimumabe diminuiu significativamente o risco de falha do tratamento em 75% em relação ao placebo, conforme demonstrado pela razão de risco (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Figura 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 Humira® (adalimumabe) 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 Humira® (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; 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 ≥ 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 ≤ 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 Humira® (adalimumabe) e para os grupos de dose de indução combinada duplo cego (Tabela 27).

Tabela 27. Remissão Clínica por PMS na Semana 8

	Placebo Externo	**Humira®[a] Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1**	**Humira®[b,c] Máximo de 160 mg na Semana 0 e na Semana 1**	**Grupos de doses de indução combinadas de Humira®[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]

[a] 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.
[b] 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 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.
[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 Semana 4 e Semana 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 ≥ 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 Humira® (adalimumabe) 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 28).

Tabela 28. Resultados de Eficácia na Semana 52

	Placebo Externo	**Humira®[a] Máximo de 40 mg em semanas alternadas**	**Humira®[b] Máximo de 40 mg a cada semana**	**Grupos de doses de manutenção combinadas de Humira®**
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]

[a] Humira® 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas.
[b] Humira® 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) a cada semana.
[c] Estatisticamente significativo vs. placebo externo controlando o nível de significância múltipla de 5%.
[d] Em pacientes recebendo corticosteroides concomitantes no início do estudo.
Nota: Pacientes com valores ausentes na Semana 52 ou que foram randomizados para receber tratamento de re-indução ou manutenção foram considerados não respondedores para os desfechos da Semana 52.

Aproximadamente 16% dos pacientes no estudo haviam falharam 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 desfechos de eficácia exploratórios adicionais incluíram resposta clínica pelo Índice de Atividade da Colite Ulcerativa Pediátrica (PUCAI) (definido como uma diminuição no PUCAI ≥ 20 pontos da Linha de Base) e remissão clínica por PUCAI (definido como PUCAI < 10) na Semana 8 e Semana 52 (Tabela 29).

Tabela 29. Resultados de *endpoints* exploratórios por 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 por PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Resposta clínica por PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Semana 52	

	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**
	adalimumabe[d] Máximo de 40 mg em semanas alternadas N = 31	**adalimumabe[e] Máximo de 40 mg a cada semana N = 31**
Remissão clínica por PUCAI em respondedores PMS da Semana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Resposta clínica por PUCAI nos respondedores PMS da 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 Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.
[c] Não incluindo dose de indução aberta de adalimumabe 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.
[d] adalimumabe 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas.
[e] adalimumabe 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) a cada semanas.

Nota 1: Ambos os grupos de indução receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) na Semana 4 e Semana 6.
Nota 2: Pacientes com valores ausentes na Semana 8 foram considerados como não tendo atingido os parâmetros.
Nota 3: 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.

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

Hidradenite supurativa em adolescentes
Não existem ensaios com Humira® AC (adalimumabe) em pacientes adolescentes com hidradenite supurativa (HS). A eficácia de Humira® AC (adalimumabe) 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 Humira® AC (adalimumabe) na população adolescente com HS é baseada no perfil de segurança de indicação cruzada de Humira® AC (adalimumabe) 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 do 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 Humira® (adalimumabe) de no máximo 40 mg (0,6 mg/kg) a cada semana.

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, anti-adalimumabe foram identificados em 10.1% (10/99) dos pacientes tratados com adalimumabe.
Em pacientes com uveíte não infecciosa, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 4,8% (12/249) dos pacientes tratados com adalimumabe.

Pediátricos
Em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idade entre 04 a 17 anos, foram identificados anticorpos 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%.

Referências

- Alten R, Fleischmann RM, Pileckyte M, et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and reference adalimumab for the treatment of active rheumatoid arthritis. Scientific Abstracts. Ann Rheumatic Dis 2018;77(Suppl 2):309. Available at: https://ard.bmj.com/content/77/Suppl_2/309
- Fleischmann RM, Alten R, Pileckyte M, et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2018;20(1):178. Doi.org/10.1186/s13075-018-1676-y https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1676-y

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 thera
py: 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 Heidje 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 randomized 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 Adulto

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, el 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. O adalimumabe foi desenvolvido a partir de técnica utilizando um fago contendo regiões variáveis de cadeias leves e pesadas totalmente humanas, o que confere especificidade ao fator de necrose tumoral (TNF), e sequências de cadeias pesadas e de cadeias leves capa (K) de IgG1 humana. O adalimumabe liga-se com alta afinidade e alta especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotoxina (TNF-beta). O adalimumabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em sistema de expressão de células de mamíferos. Consiste de 1.330 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148 quilodaltons.
O adalimumabe é um medicamento de uso crônico e, portanto, o tempo estimado para início da ação terapêutica não é relevante. Considerando a monoterapia com dosagem de 40 mg, as concentrações séricas mínimas duas semanas após a primeira dose são de 2,9 µg/mL, valor que excede a EC50 (1 µg/mL), sugerindo que as concentrações farmacológicas são atingidas após a primeira dose.

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

O adalimumabe liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com os receptores de 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 IC_{50} de 1-2 X 10^{-10} M).

Farmacodinâmica

Após o tratamento com adalimumabe, observou-se uma rápida diminuição em relação aos níveis basais dos marcadores de fase aguda da inflamação (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, e citocinas séricas como a IL-6) em pacientes com artrite reumatoide. Uma diminuição nos níveis de proteína C-reativa também foi observada em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular ou doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ou hidradenite supurativa, bem como uma significativa redução na expressão de TNF e nos marcadores inflamatórios como o antígeno leucócitário humano (HLA-DR) e a mieloperoxidase (MPO) no cólon de pacientes com doença de Crohn. Observou-se também uma diminuição dos níveis séricos de metaloproteinases matriciais (MMP-1 e MMP-3), responsáveis pela remodelação tissular e pela destruição da cartilagem. Os pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante frequentemente apresentam anemia leve a moderada e redução da contagem de linfócitos, bem como aumento do número de neutrófilos e de plaquetas. Os pacientes tratados com adalimumabe geralmente apresentam melhora nesses parâmetros hematológicos de inflamação crônica.
Estimativas da EC_{50} do adalimumabe variando de 0,8 a 1,4 mcg/mL foram obtidas através da modelagem farmacocinética / farmacodinâmica de contagem de articulações inchadas, contagem de articulações doloridas e da resposta ACR 20 dos pacientes que participam dos estudos fase II e III.

Farmacocinética

Absorção: após administração de dose única de 40 mg de adalimumabe por via subcutânea (SC) em 59 indivíduos adultos saudáveis, observou-se absorção e distribuição lenta do adalimumabe, com pico de

concentração plasmática médio em cerca de cinco dias após a administração. A biodisponibilidade média absoluta do adalimumabe estimada a partir de três estudos após dose única subcutânea de 40 mg foi de 64%.
Distribuição e eliminação: a farmacocinética de dose única do adalimumabe foi determinada em vários estudos com doses intravenosas (IV) variando entre 0,25 a 10 mg/kg. O volume de distribuição variou de 4,7 a 6,0 litros, indicando que o adalimumabe se distribui de modo similar nos líquidos vascular e extravascular. O adalimumabe é eliminado lentamente, com depuração tipicamente abaixo de 12 mL/h. A meia-vida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas, variando de 10 a 20 dias. A depuração e a meia-vida permaneceram relativamente inalteradas no intervalo de doses estudado, e a meia-vida terminal foi semelhante após administração intravenosa e subcutânea. As concentrações do adalimumabe no líquido sinovial de vários pacientes com artrite reumatoide (AR) variou de 31 a 96% da concentração plasmática.
Farmacocinética no estado de equilíbrio: o acúmulo do adalimumabe foi previsível com base na meia-vida após administração SC de 40 mg de adalimumabe a cada 14 dias em pacientes com AR atingindo, em média, concentrações mínimas no estado de equilíbrio de aproximadamente 5 mcg/mL (sem administração concomitante de metotrexato) e de 8 a 9 mcg/mL (com administração concomitante de metotrexato). Os níveis plasmáticos do adalimumabe no estado de equilíbrio aumentaram quase proporcionalmente com a dose após administração SC de 20, 40 e 80 mg semanalmente ou a cada 14 dias. Em estudos de longa duração com administração por mais de dois anos, não houve evidência de alterações na depuração em função do tempo.
Em pacientes com psoríase, a concentração média no estado de equilíbrio é 5 mcg/mL durante o tratamento de adalimumabe 40 mg sem tratamento concomitante com metotrexato a cada duas semanas.
Em pacientes com hidradenite supurativa, a dose de 160 mg de adalimumabe na semana 0 seguida por 80 mg na Semana 2 alcançou uma concentração sérica de adalimumabe de aproximadamente 7 a 8 mcg/ml na Semana 2 e na semana 4. A concentração média no estado de equilíbrio na Semana 12 para Semana 36 foi aproximadamente 8 a 10 mcg/ml durante o tratamento com adalimumabe 40 mg por semana.
Em pacientes com uveíte, uma dose de ataque de 80 mg de adalimumabe na Semana 0 seguidos de 40 mg em semanas alternadas, iniciando na Semana 01, resultou na concentração média no estado de equilíbrio de aproximadamente 8 a 10 mcg/mL.
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 ≥ 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 Interações Medicamentosas). Conforme esperado, houve uma tendência a aumento da depuração aparente do adalimumabe com o aumento do peso corporal e coma 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 (± DP) através da concentração no estado de equilíbrio na Semana 68 foi de 8,0 ± 4,6 µg / mL.
Em pacientes com doença de Crohn, com a dose inicial de 160 mg via SC na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, o adalimumabe atingiu nível sérico médio de aproximadamente 12 mcg/mL na Semana 2 e Semana 4. Nível médio do estado de equilíbrio (steady-state) de aproximadamente 7 mcg/mL foi observado na Semana 24 e Semana 56 em pacientes com doença de Crohn após receberem a dose de manutenção de 40 mg de adalimumabe a cada 14 dias.
Em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, com a dose inicial de 160 mg via SC na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, o adalimumabe atingiu nível sérico médio de aproximadamente 12 mcg/mL no período de indução clínica. Nível médio do estado de equilíbrio (steady-state) de aproximadamente 8 mcg/mL foi observado em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa após receberem a dose de manutenção de 40 mg de adalimumabe a cada 14 dias.

Populações especiais
Geriatria: a idade parece exercer um efeito mínimo sobre a depuração aparente do adalimumabe.
Em análise populacional, a depuração média (ajustada segundo peso corpóreo), em pacientes de 40 a 65 anos (n= 850) e ≥ 65 anos (n= 287) foi de 0,33 e 0,30 mL/h/kg, respectivamente.
Pediatria: após a administração subcutânea de 24 mg/m^2 (até no máximo de 40 mg) a cada 14 dias a pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) a média no estado de equilíbrio estável (valores medidos para da

20º semana à 48º semana) da concentração sérica de adalimumabe foi 5,6 ± 5,6 µg/mL (102% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato e 10,9 ± 5,2 µg/mL (47,7% CV) com metotrexato concomitante. A média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe para pacientes pesando < 30 kg recebendo 20 mg de adalimumabe via subcutânea a cada 14 dias como monoterapia ou com metotrexato concomitante foi 6,8 µg/mL e 10,9 µg/mL, respectivamente. A média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe para sujeitos pesando > 30 kg recebendo 40 mg de adalimumabe via subcutânea a cada 14 dias sem ou com metotrexato concomitante foi 6,6 µg/mL e 8,1 µg/mL, respectivamente.
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/m^2 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, a média (± SD) de soro de concentrações séricas de adalimumabe alcançada 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/m^2 (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.

Sexo: não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas ao sexo do paciente após correção para o peso corporal.
Etnia: não são esperadas diferenças na depuração de imunoglobulinas entre indivíduos de diferentes etnias. Com base em dados de pacientes não caucasianos, não foram observadas diferenças farmacocinéticas importantes para o adalimumabe.
Insuficiência renal e hepática: nenhum dado de farmacocinética está disponível em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Pacientes com artrite reumatoide: a farmacocinética foi a mesma em voluntários sadios e em portadores de artrite reumatoide.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O adalimumabe é contraindicado para o uso em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto. O adalimumabe é contraindicado para uso em pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente, sepse e infecções oportunistas (vide item 5. Advertências e Precauções).

O adalimumabe é contraindicado para uso em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA) - vide item 5. Advertências e Precauções.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Infecções
Infecções graves devido a bactérias, micobactérias, infecções fúngicas invasivas (histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, aspergilose, coccidioidomicose), virais, parasitária ou outras infecções oportunistas foram relatadas por pacientes que receberam agentes inibidores de TNF. Função pulmonar comprometida pode aumentar o risco de infecção. 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 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 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 adalimumabe, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à presença de infecções, incluindo tuberculose.

Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com adalimumabe devem ser monitorados cuidadosamente e submetidos a uma avaliação diagnóstica completa. A administração de adalimumabe deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave ou sépsis, e deve ser iniciada uma terapia apropriada com antimicrobiano ou antifúngico até que a infecção esteja controlada.

Recomenda-se cautela quando se decidir utilizar adalimumabe em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções.
Como a eliminação do adalimumabe pode levar até quatro meses, o monitoramento deve ser continuado durante esse período.

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 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 imunossupressores. 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 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 adalimumabe não deve ser iniciado.

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

O tratamento antituberculose de pacientes com tuberculose latente reduz o risco da reativação em pacientes recebendo 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 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 adalimumabe.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

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

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

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

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

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

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

Casos muito raros de linfoma hepatoesplênico de células T, um raro e agressivo linfoma que é frequentemente fatal, foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. A maioria dos pacientes foi previamente tratada com infliximabe, e também recebeu terapia concomitante com azatioprina ou 6-mercaptopurina para doença inflamatória intestinal. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e 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 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 adalimumabe.

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

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

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

Alergia
Durante estudos clínicos, reações alérgicas graves associadas ao uso de adalimumabe foram raramente observadas. Relatos de reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, foram recebidos após o uso de adalimumabe. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de 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 adalimumabe.
A descontinuação da terapia com adalimumabe deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

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

Imunossupressão

Em um estudo de 64 pacientes com artrite reumatoide, tratados com 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 pneumococcos 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 adalimumabe. Os pacientes em tratamento com adalimumabe podem receber vacinações simultâneas, com exceção das vacinas vivas. Não há dados disponíveis quanto à transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo adalimumabe.

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

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Insuficiência Cardíaca Congestiva
O adalimumabe não foi formalmente estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Entretanto, em estudos clínicos com outro antagonista de TNF, uma taxa mais elevada de eventos adversos sérios relacionados a ICC foi relatada, incluindo piora da ICC e novo episódio de ICC. Casos de piora da ICC também foram relatados em pacientes recebendo adalimumabe.

O adalimumabe deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). O adalimumabe está contraindicado para insuficiência cardíaca moderada a grave (vide item 4. Contraindicações). O tratamento com adalimumabe deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Processos Autoimunes
O tratamento com adalimumabe pode resultar na formação de anticorpos autoimunes.
O impacto de um longo tratamento com adalimumabe no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram Síndrome lúpus-símile durante o tratamento com adalimumabe, o tratamento deve ser descontinuado (vide 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 adalimumabe, deve ser cuidadosamente monitorado para infecções, e devem ser tomadas ações apropriadas.

Obstrução do intestino delgado
A falha na resposta ao tratamento para a doença de Crohn pode indicar a presença de estenose fibrótica fixa que pode exigir tratamento cirúrgico. Os dados disponíveis sugerem que o adalimumabe não piora nem causa estenoses.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: adalimumabe pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Após a administração de adalimumabe podem ocorrer vertigens e distúrbios visuais (vide 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 a uma maior incidência de infecções na população idosa geral, deve-se ter cautela quando do tratamento de pacientes idosos.

Uso pediátrico
O adalimumabe não foi estudado em crianças com menos de 02 anos de idade. A segurança e eficácia do medicamento em pacientes pediátricos não foram estabelecidas para outras indicações além da artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada à entesite), doença de Crohn, uveíte, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa e hidradenite supurativa em adolescentes.

Mulheres em idade fértil
As mulheres em idade fértil devem considerar o uso de contraceptivos adequados para prevenir a gravidez e continuar seu uso por pelo menos cinco meses após a última dose de adalimumabe.
Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com adalimumabe.

Uso na gravidez
Foi realizado um estudo de toxicidade embrio-fetal perinatal em macacos *Cynomolgus* com doses de até 100 mg/kg (que implica em AUC 373 vezes maior com dose de 40 mg SC). Os resultados não revelaram evidências de danos fetais decorrentes do adalimumabe.

Em um estudo prospectivo coorte de exposição à gravidez, 257 mulheres com Artrite Reumatoide (AR) ou Doença de Crohn (DC) tratadas com adalimumabe, pelo menos durante o primeiro trimestre e 120 mulheres com AR ou DC não tratadas com adalimumabe foram avaliados. O desfecho primário foi a prevalência de defeitos congênitos maiores no nascimento. A taxa das gravidezes que terminaram com pelo menos um bebê nascido vivo com um defeito congênito maior foi 6/69 (8,7%) nas mulheres tratadas com adalimumabe com AR, e 5/74 (6,8%) nas mulheres não tratadas com AR (OR não ajustada 1,31, IC de 95% 0,38-4,52); e 16/152 (10,5%) nas mulheres tratadas com adalimumabe com DC e 3/32 (9,4%) nas mulheres não tratadas com DC (OR não ajustada 1,14, IC de 95% 0,31-4,16). A OR ajustada (respondendo pelas diferenças desde a avaliação inicial) foi 1,10 (IC de 95% 0,45-2,73) com AR e DC combinadas. Não houve diferenças significativas nas taxas globais para o desfecho primário de defeitos congênitos maiores (Razão de Odds ajustada de 0,84, Intervalo de Confiança (IC) de 95% 0,34, 2,05) assim como o desfecho secundário o qual incluiu defeitos congênitos menores, aborto espontâneo, parto prematuro, baixo peso no nascimento e infecções graves ou oportunistas. Não foram notificados natimortos ou neoplasias malignas. Embora o registro tenha limitações metodológicas, incluindo o tamanho de amostra pequeno e um desenho de estudo não randomizado, os dados não mostram risco aumentado de resultados adversos de gravidez em mulheres com AR ou DC tratados com adalimumabe em comparação com mulheres com AR ou DC não expostas ao adalimumabe. Além disso, os dados da vigilância pós-comercialização não estabelecem a presença de um risco associado à droga.

O adalimumabe pode atravessar a placenta e entrar em contato com recém-nascidos de mulheres tratadas com o produto durante a gravidez. Consequentemente, estas crianças podem estar sob risco de infecção aumentado. A administração de vacinas vivas (por exemplo, vacina BCG) em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção de adalimumabe na mãe durante a gravidez.

Xilbrilada® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

metotrexato: quando adalimumabe foi administrado a 21 pacientes sob terapia estável com metotrexato, não houve alteração estatisticamente significante 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.

O adalimumabe foi estudado em pacientes com artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite psoriásica que tomavam adalimumabe em monoterapia e que tomavam metotrexato concomitante. A formação de anticorpos foi mais baixa quando adalimumabe foi administrado em conjunto com metotrexato, em comparação com o uso como monoterapia.

Outras: não foram realizados estudos formais de farmacocinética entre adalimumabe e outras substâncias. O uso concomitante de adalimumabe com outras DMARDs (por exemplo, anacinra e abatacepte) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a 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.

Uma taxa mais alta de infecções sérias também foi observada em pacientes com AR tratados com rituximabe que receberam tratamento subsequente com um bloqueador de TNF.

A formação de enzimas CYP450 pode ser suprimida pelo aumento dos níveis de citocinas (por exemplo, TNFα, IL-6) durante uma inflamação crônica. É possível que uma molécula que antagoniza a atividade da citocina, como adalimumabe, influencie a formação das enzimas CYP450. No início ou descontinuação do tratamento com adalimumabe em pacientes em tratamento com substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito, o monitoramento do efeito (por exemplo, varfarina) ou da concentração dos fármacos (por exemplo, ciclosporina ou teofilina) é recomendado e a dosagem individual do medicamento pode ser ajustada, conforme necessário.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xilbrilada® deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Manter na embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. Xilbrilada® pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.
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.
Caso Xilbrilada® seja retirado da geladeira (de 2 °C a 8 °C), o produto deverá ser mantido dentro da embalagem original, protegido da luz e conservado em temperaturas até 30 °C por um período de até 30 dias. O produto não poderá voltar a ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Se Xilbrilada® não for utilizado dentro de 30 dias após a retirada da refrigeração, descartar o produto.

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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas: Solução límpida, podendo variar de incolor a coloração marrom levemente claro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

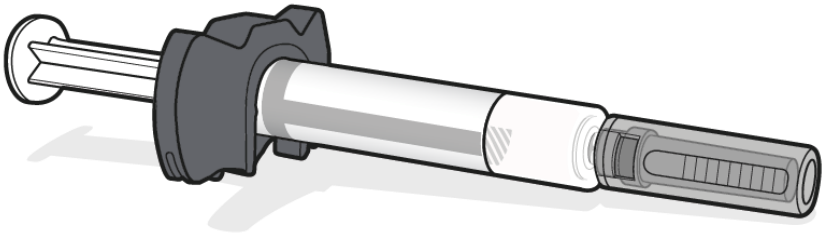
Os pacientes podem se autoaplicar se o médico considerar apropriado e sob orientação médica, conforme necessário, após treinamento adequado do paciente na técnica de injeção subcutânea. Os locais da autoaplicação localizam-se na coxa ou no abdômen. Os locais de injeção devem ser alternados a cada aplicação. As novas injeções nunca devem ser administradas em áreas onde a pele estiver sensível, ferida, avermelhada ou áspera.

Soluções injetáveis devem ser inspecionadas visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração antes de serem administradas, sempre que o recipiente permitir. Se partículas ou descoloração forem observadas, o produto não deve ser utilizado. Xilbrilada® não contém conservantes e, portanto, o material não utilizado que permanecer na seringa deve ser adequadamente descartado. Xilbrilada® não deve ser misturado na mesma seringa com qualquer outro medicamento.

INSTRUÇÕES DE USO PARA AS APRESENTAÇÕES DE USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 ANOS:

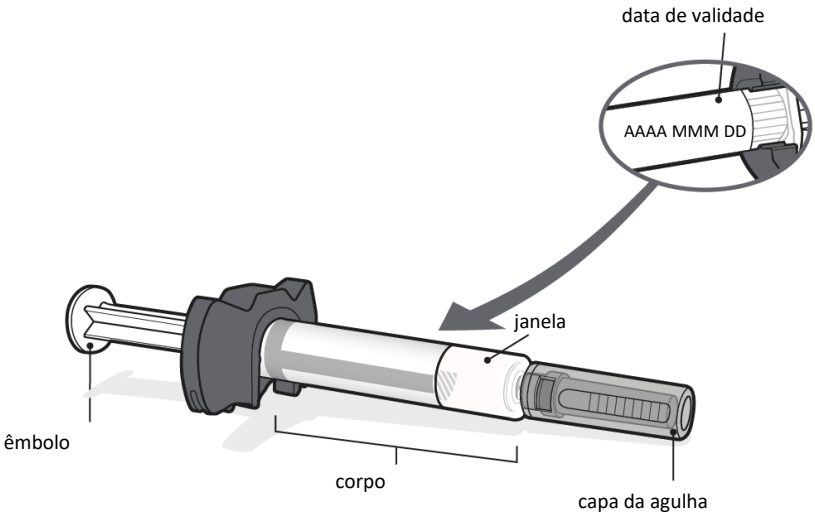
Xilbrilada® (adalimumabe)
40 mg/0,8 mL
Seringa preenchida, de dose única, para injeção subcutânea

Guarde esta bula. Estas instruções mostram o passo-a-passo para preparar e aplicar uma injeção.
Mantenha a seringa preenchida de Xilbrilada® no refrigerador, em temperatura entre 2 e 8°C.
Armazene a seringa preenchida de Xilbrilada® no recipiente original até o uso para proteger da luz solar direta.
Mantenha Xilbrilada®, os materiais para injeção e todos os outros medicamentos fora do alcance das crianças.
Xilbrilada® injetável está disponível em seringa preenchida, descartável, de uso único, e contém uma única dose do medicamento.
Xilbrilada® injetável pode ser aplicado pelo paciente, cuidador, médico ou enfermeiro.



1. Materiais necessários para a injeção

- Você precisará dos seguintes itens para cada injeção de Xilbrilada®. Encontre uma superfície limpa e plana para dispor os materiais.
  - 1 seringa preenchida da Xilbrilada® em uma bandeja, dentro da caixa
  - 1 lenço umedecido em álcool dentro da caixa
  - 1 bola de algodão ou gaze (não incluída na caixa da Xilbrilada®)
  - Recipiente específico para descarte de objetos cortantes adequado (não incluído na caixa da Xilbrilada®).



2. Preparação

- Retire a caixa de Xilbrilada® do refrigerador.
- Abra a caixa e retire a bandeja com a seringa preenchida.
- Verifique a caixa e a bandeja; **NÃO** use se:
  - o medicamento estiver vencido
  - foi congelado ou descongelado
  - foi derrubado
  - foi armazenado sob luz solar direta
  - estiver fora do refrigerador há mais de 30 dias
  - parecer danificado
  - os lacres estiverem rompidos.
- Lave as mãos com água e sabão e seque-as completamente.

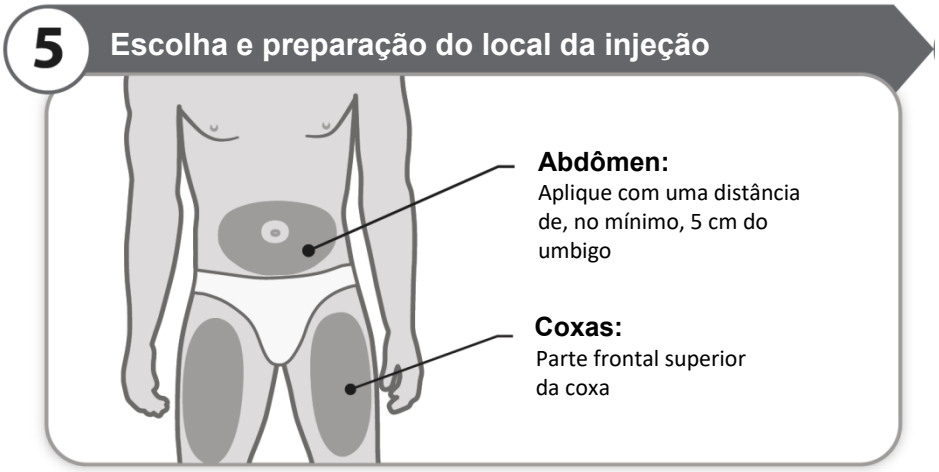
Se tiver alguma dúvida sobre o medicamento, entre em contato com o médico ou farmacêutico.

- Retire o lacre de papel da bandeja.
- Retire da bandeja uma seringa preenchida e coloque a caixa original com as seringas preenchidas não usadas de volta no refrigerador.
- **NÃO** utilize se a seringa parecer danificada.
- Para maior conforto, deixe a seringa preenchida à temperatura ambiente por 15 a 30 minutos antes da injeção.
- **NÃO** retire a proteção da agulha da seringa preenchida até o momento da injeção.

Sempre segure a seringa preenchida pelo corpo para evitar danos.

- Verifique com atenção o medicamento pela janela.
- O líquido da seringa preenchida deve ser límpido e de coloração incolor a marrom muito claro e não deve conter partículas ou flocos. É normal ver uma ou mais bolhas de ar na janela.

Se tiver alguma dúvida sobre o medicamento, entre em contato com o médico ou farmacêutico.

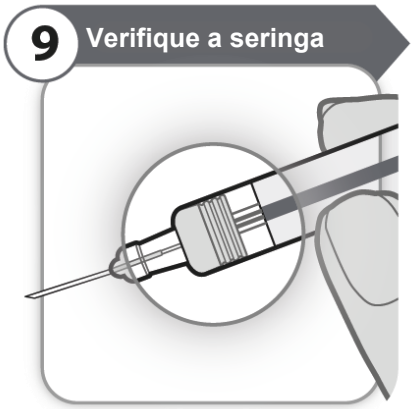


- Cada injeção deve ser aplicada em um local diferente, ao menos 3 cm de distância da última dose aplicada.
- **NÃO** injete em áreas ósseas ou regiões da pele que estejam feridas, avermelhadas, doloridas (sensíveis) ou enrijecidas. Evite aplicar em áreas com cicatrizes ou estrias.
  - Se você for portador de psoríase, não aplique a injeção em qualquer placa que estiver mais elevada, espessa, avermelhada ou descamando, nem em qualquer lesão.
- **NÃO** aplique através das roupas.
- Limpe o local da injeção com o lenço umedecido em álcool.
- Deixe o local secar e não toque no local da injeção.

- Segure a seringa preenchida pelo corpo da seringa. Com cuidado, puxe a capa da agulha na direção oposta de seu corpo quando estiver pronto para aplicar.
- É normal ver uma gota de líquido na ponta da agulha.
- Descarte a capa da agulha em um recipiente específico para objetos cortantes. Não recoloque o protetor da agulha.
  Observação: Tenha cuidado ao manusear a seringa preenchida para evitar ferimentos acidentais pela agulha.

- Delicadamente, faça uma dobra na pele no local limpo para a injeção.
- Insira toda a agulha na pele, em um ângulo de 45 graus, conforme indicado.
- Depois de inserir a agulha, solte a pele comprimida.

- Com uma pressão lenta e constante, empurre todo o êmbolo para baixo até que o corpo da seringa esteja vazio.
  Observação: Recomenda-se manter a seringa preenchida na pele por mais cinco segundos após injetar todo o líquido.
- Retire a agulha da pele no mesmo ângulo que foi inserida.



- Verifique se todo o medicamento da seringa preenchida foi injetado.
- **NUNCA volte a inserir a agulha.**
- **NUNCA volte a tapar a agulha.**
  Observação: Se a rolha cinza não estiver na posição indicada, talvez o medicamento não tenha sido todo injetado. Entre em contato com o médico ou farmacêutico imediatamente.

- Descarte a seringa conforme orientações do médico ou farmacêutico e de acordo com as legislações locais de saúde e segurança.

- Observe com atenção o local da injeção. Se houver sangue, use uma bola de algodão limpa ou gaze para pressionar levemente a área da injeção por alguns segundos. Use um curativo adesivo, se você quiser.
- **NÃO** esfregue o local.
  Observação: Mantenha as seringas não utilizadas na embalagem original, no refrigerador.

Perguntas e respostas
O que eu devo fazer com a seringa preenchida se ela cair no chão?
Não a utilize se tiver caído ou se a caixa que contém a seringa preenchida tiver caído, mesmo que pareça não estar danificada. Descarte a seringa preenchida do mesmo modo que uma seringa preenchida usada. Será necessário utilizar uma nova seringa preenchida.

Posso usar a seringa preenchida diretamente do refrigerador?
Sim, no entanto, pode ser menos dolorido e mais confortável se usá-la em temperatura ambiente. Se deixar que a seringa preenchida atinja a temperatura ambiente antes de usá-la, proteja-a da luz solar direta para evitar danos ao medicamento.

O que devo fazer se precisar viajar?
Quando estiver viajando, você pode armazenar a seringa preenchida na caixa original em temperatura ambiente até 30°C por até 30 dias.

Posso agitar a seringa preenchida antes de usá-la?
Não, não agite a seringa preenchida. Isso pode estragar o medicamento. Quando verificar o medicamento, incline suavemente a seringa para frente e para trás enquanto observa pela janela com atenção. É normal ver uma ou mais bolhas de ar.

É necessário remover as bolhas de ar antes de usar a seringa preenchida?
Não, não tente remover as bolhas de ar. As bolhas de ar garantem a injeção de todo o medicamento.

Há gotas do medicamento na ponta da agulha. Isso é normal?
Sim, é normal ver algumas gotas do medicamento na ponta da agulha quando remover a proteção da agulha.

Posso reinserir a agulha na minha pele?
Não, não se deve voltar a inserir a agulha na pele. Será necessário substituir a seringa preenchida se já tiver inserido a agulha na pele.

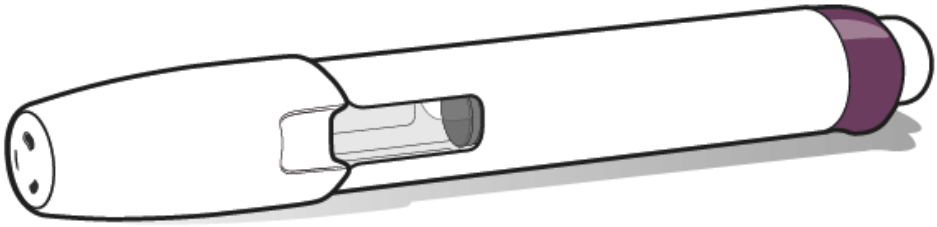
Quanto tempo demora a injeção?
A administração da dose leva cerca de 2 a 5 segundos. Lembre-se de manter a seringa preenchida no lugar por pelo menos cinco segundos após empurrar o êmbolo até o final**.**

O que eu devo fazer se tiver dúvidas sobre a seringa preenchida ou sobre o medicamento?
Entre em contato com o médico ou farmacêutico.

INSTRUÇÕES DE USO

Xilbrilada® (adalimumabe)
Caneta preenchida de dose única
40 mg/0,8 mL para injeção subcutânea

Guarde esta bula. Estas instruções mostram o passo-a-passo para preparar e aplicar uma injeção.
Mantenha a caneta de Xilbrilada® no refrigerador, em temperatura entre 2 e 8°C.
Armazene a caneta de Xilbrilada® no recipiente original até o uso para proteger da luz solar direta.
Mantenha Xilbrilada®, os materiais para injeção e todos os outros medicamentos fora do alcance das crianças.
Xilbrilada® injetável está disponível em caneta descartável, de uso único, e contém uma única dose do medicamento.
Xilbrilada® injetável pode ser aplicado pelo paciente, cuidador, médico ou enfermeiro.

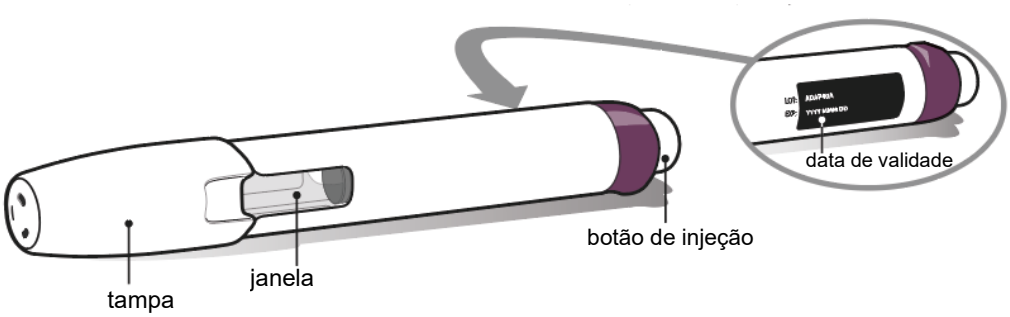


1. Materiais necessários

- Você precisará dos seguintes itens para cada injeção de Xilbrilada®. Encontre uma superfície limpa e plana para dispor os materiais.
  - 1 caneta de Xilbrilada®, dentro da caixa
  - 1 lenço umedecido em álcool dentro da caixa
  - 1 bola de algodão ou gaze (não incluída na caixa da Xilbrilada®)
  - Recipiente específico para descarte de objetos cortantes adequado (não incluído na caixa da Xilbrilada®).

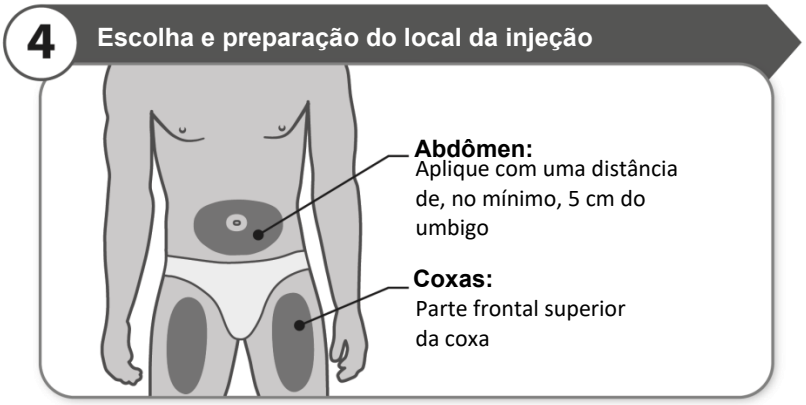
2. Preparação

- Retire a caixa de Xilbrilada® do refrigerador.
- Retire uma caneta de Xilbrilada® e o lenço umedecido em álcool. Mantenha a caneta longe da luz solar direta. Coloque a caixa original com as canetas não utilizadas de volta no refrigerador.
- **NÃO** use a caneta se:
  - a caneta ou a caixa com a caneta tiverem caído
  - foi congelada ou descongelada
  - foi armazenada sob luz solar direta
  - parecer danificada
  - os lacres da caixa estiverem rompidos ou danificados
  - estiver fora do refrigerador há mais de 30 dias
  - o medicamento estiver vencido.
- Para maior conforto, deixe a caneta à temperatura ambiente por 15 a 30 minutos antes da injeção.
- Lave as mãos com água e sabão e seque-as completamente.
- **NÃO** retire a proteção até o momento de aplicar.



- Verifique com atenção o medicamento pela janela.
- O líquido da caneta deve ser límpido e de coloração incolor a marrom muito claro e não deve conter partículas ou flocos. É normal ver uma ou mais bolhas de ar na janela.

Se tiver alguma dúvida sobre o medicamento, entre em contato com o médico ou farmacêutico.

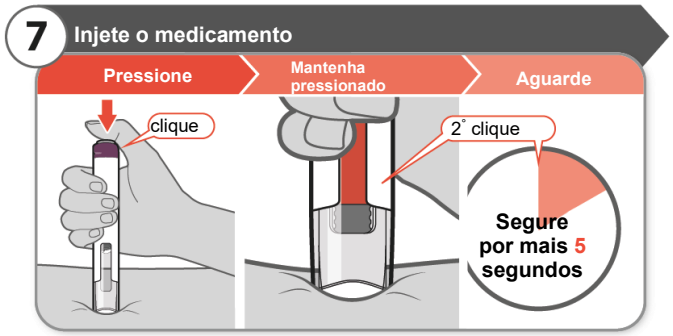


- Cada injeção deve ser aplicada em um local diferente, ao menos 3 cm de distância da última dose aplicada.
- **NÃO** injete em áreas ósseas ou regiões da pele que estejam feridas, avermelhadas, doloridas (sensíveis) ou enrijecidas. Evite aplicar em áreas com cicatrizes ou estrias.
  - Se você for portador de psoríase, não aplique a injeção em qualquer placa que estiver mais elevada, espessa, avermelhada ou descamando, nem em qualquer lesão.
- **NÃO** aplique através das roupas.
- Limpe o local da injeção com o lenço umedecido em álcool.
- Deixe o local secar e não toque no local da injeção.

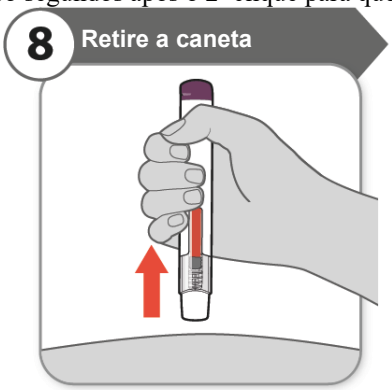
- Gire e retire a tampa
- Descarte a tampa em um recipiente específico para objetos cortantes; ela não será mais necessária.
  Observação: A proteção da agulha permanece dentro da tampa após a remoção.

Cuidado: Manuseie sua caneta com cuidado para evitar ferimentos acidentais pela agulha.

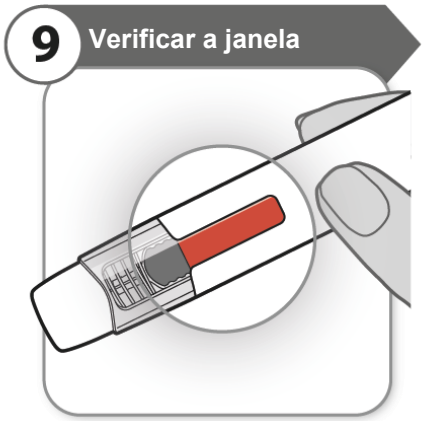
- **Empurre** sua caneta firmemente contra a pele a 90 graus, conforme indicado.
  Observação: A agulha entra na pele ao empurrar a caneta para baixo. O botão de injeção desbloqueia ao pressionar a caneta com força suficiente para baixo.
- **Mantenha a caneta pressionada contra a pele até a etapa 8.**



- **Pressione** o botão de injeção totalmente para baixo até ouvir um clique.
- **Mantenha** a caneta pressionada contra a pele enquanto a barra laranja se move na janela.
- **Aguarde** pelo menos mais cinco segundos após o 2˚ clique para que o medicamento seja absorvido.



- **Não retire a caneta até que você tenha esperado pelo menos cinco segundos após o 2˚ clique.**
- Remova a caneta da pele.
  Observação: Depois de remover a caneta da pele, a agulha será automaticamente coberta.



- Você deve de ver uma barra laranja na janela.
- Se a janela não ficar laranja, ou se parecer que o medicamento ainda está sendo injetado, você não administrou a dose completa. Entre em contato com o médico ou farmacêutico imediatamente.
- **NÃO injete mais uma dose. NÃO** tente tocar a agulha localizada dentro da caneta. **NÃO** recoloque a tampa na caneta.

- Descarte a caneta conforme orientações do médico ou farmacêutico e de acordo com as legislações locais de saúde e segurança. Mantenha este recipiente fora do alcance das crianças.

- Observe com atenção o local da injeção. Se houver sangue, use uma bola de algodão limpa ou gaze para pressionar levemente a área da injeção por alguns segundos.
- **NÃO** esfregue o local da injeção.
  Observação: Mantenha as canetas não utilizadas na embalagem original, no refrigerador.

Perguntas e respostas
O que eu devo fazer com a caneta se ela cair no chão?
Não use, mesmo que não haja danos aparentes. Descarte a caneta do mesmo modo que uma caneta usada. Será necessário utilizar uma nova caneta.

Posso usar a caneta diretamente do refrigerador?

Sim, no entanto, pode ser menos dolorido e mais confortável se usá-la em temperatura ambiente. Se deixar que a caneta atinja a temperatura ambiente antes de usá-la, proteja-a da luz solar direta para evitar danos ao medicamento.

O que devo fazer se precisar viajar?
Quando estiver viajando, você pode armazenar a caneta na caixa original em temperatura ambiente até 30°C por até 30 dias.

Posso agitar a minha caneta antes de usá-la?
Não, não agite sua caneta. Isso pode estragar o medicamento. Quando verificar o medicamento, incline suavemente a caneta para frente e para trás enquanto observa pela janela com atenção. É normal ver uma ou mais bolhas de ar.

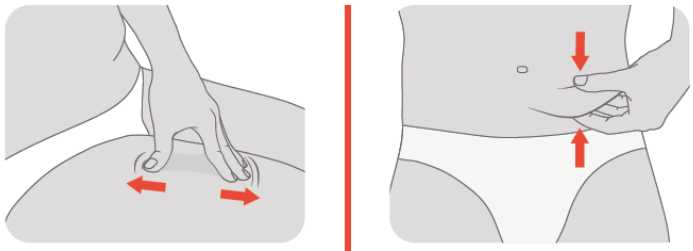
É necessário remover as bolhas de ar antes de usar a caneta?
Não, não tente remover as bolhas de ar. As bolhas de ar garantem a injeção de todo o medicamento.

Há gotas do medicamento na ponta da agulha. Isso é normal?
Sim, é normal ver algumas gotas do medicamento na ponta da agulha quando remover a tampa.

Posso reinserir a agulha se mudar de ideia sobre o local da injeção?
Não, não se deve voltar a inserir a agulha na pele. Após acionar o botão de injeção, não afaste a caneta da pele até terminar a injeção. Será necessário substituir a caneta se já tiver inserido a agulha na pele.

Pressionei a caneta na pele, mas não consegui acionar o botão. O que devo fazer?
Tire o dedo do botão de injeção e empurre a caneta com mais firmeza contra a pele. Depois, tente pressionar o botão novamente. Se não funcionar, tente esticar a pele para que o local da injeção fique mais firme e facilitar o acionamento do botão de injeção.

Posso prender ou esticar a pele na área de injeção?
Sim, prender ou esticar a pele antes da injeção pode deixar o local da injeção mais firme e facilitar o acionamento do botão de injeção.



Método de alongamento

Método de dobra

É necessário manter meu dedo pressionado no botão de injeção durante toda a injeção?
Não, você pode parar de pressionar o botão quando a injeção começar. Contudo, mantenha a caneta pressionada contra a pele. A caneta continuará a administrar o medicamento.

Quanto tempo demora a injeção?
A administração da dose geralmente demora de 3 a 10 segundos se pressionar o botão de injeção até o 2° clique. Lembre-se de manter a caneta no local pelo menos cinco segundos após o 2° clique para que o medicamento seja absorvido.

O que devo fazer se vier mais do que uma pequena gota de medicamento na pele depois de aplicar a injeção?
Nada desta vez, mas na próxima injeção espere um pouco mais antes de afastar a caneta da pele, pois o medicamento pode precisar de mais tempo para ser absorvido.

O que eu devo fazer se tiver dúvidas sobre a caneta de Xilbrilada® ou sobre o medicamento?
Entre em contato com o médico ou farmacêutico.

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

Adultos
Artrite Reumatoide
A dose recomendada de Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.
O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outras drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com Xilbrilada®.
Alguns pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato e que apresentaram uma resposta diminuída ao tratamento com Xilbrilada® 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 Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outras drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com Xilbrilada®.

Espondiloartrite Axial (Espondilite Anquilosante e Espondiloartrite axial não radiográfica)
A dose recomendada de Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.
O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros DMARDs pode ser mantido durante o tratamento com Xilbrilada®.
Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida após 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente considerada quando o paciente não responder durante este período de tempo.

Doença de Crohn
A dose recomendada de Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes adultos com doença de Crohn é:
Início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia OU duas injeções por dia por dois dias consecutivos);
Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);
Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea.
O tratamento com corticosteroides, aminosalicilatos e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o tratamento com Xilbrilada®.
Alguns pacientes que sofreram diminuição na resposta podem se beneficiar com um aumento da dose de Xilbrilada® 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 Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave é:
Início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia OU duas injeções por dia por dois dias consecutivos);
Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);
Manutenção do tratamento: 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea. O tratamento com aminosalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o

tratamento com Xilbrilada®. 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 Xilbrilada® 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. Xilbrilada® só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 8 semanas de tratamento.

Psoríase em Placas
A dose inicial recomendada de Xilbrilada® (adalimumabe) em pacientes adultos é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.
Uma terapia continuada para além de 16 semanas, deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não responderam dentro deste período de tempo.
Após 16 semanas de tratamento, os pacientes que não 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 Xilbrilada® 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 Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg inicialmente, no Dia 1 (administrado em quatro injeções de 40 mg em um dia OU em duas injeções de 40 mg por dia durante dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15 (administrado em duas injeções de 40 mg em um dia). Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg 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 Xilbrilada®. No caso de interrupção do tratamento, Xilbrilada® pode ser reintroduzido. Em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, a continuação da terapia deve ser reconsiderada.

Uveíte
A posologia recomendada de Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes adultos com uveíte é de uma dose inicial de 80 mg, por via subcutânea (duas injeções), seguida de doses de 40 mg de solução injetável por via subcutânea administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial.
Xilbrilada® pode ser administrado sozinho ou em combinação com corticoides, que podem ser ajustados de acordo com as práticas clínicas, ou outros agentes imunomoduladores não biológicos.

Pediátricos
Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular
A dose recomendada de Xilbrilada® (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, glicocorticoides, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e/ou analgésicos podem ser continuados durante o tratamento com adalimumabe. Xilbrilada® pode ser disponibilizado em diferentes concentrações e/ou apresentações.

Dose de Xilbrilada® em Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso do Paciente	Dose
10 kg a < 30 kg	20 mg (0,4 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias
≥ 30 kg	40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias

O adalimumabe não foi estudado em crianças menores que 02 anos de idade ou em pacientes com peso menor que 10 kg para esta indicação.
Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente alcançada com 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não responderam dentro deste período de tempo.

Não há uso relevante de adalimumabe em crianças menores de 02 anos de idade para esta indicação.

Artrite relacionada à Entesite

A dose recomendada de Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes pediátricos acima de 06 anos com artrite relacionada à entesite é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir. Xilbrilada® pode ser disponibilizado em diferentes concentrações e/ou apresentações.

Dose de Xilbrilada® em pacientes com Artrite relacionada à Entesite

Peso do Paciente	Dose
15 kg a < 30 kg	20 mg (0,4 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias
≥ 30 kg	40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias

O adalimumabe não foi estudado em crianças com artrite relacionada à entesite com idade menor que 06 anos.

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

Doença de Crohn
A dose recomendada de Xilbrilada® (adalimumabe) para pacientes pediátricos com 06 anos ou mais com doença de Crohn é baseada no peso corporal conforme tabela seguir. Xilbrilada® deve ser administrado por injeção subcutânea. Xilbrilada® pode ser disponibilizado em diferentes concentrações e/ou apresentações.

Dose de Xilbrilada® em pacientes pediátricos com Doença de Crohn

Peso do Paciente	Dose Inicial	Dose de Manutenção inicia-se na Semana 4 (dia 29)
< 40 kg	• 80 mg (Dia 01) e • 40 mg (Dia 15)	20 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias
≥ 40 kg	• 160 mg (Dia 01) e • 80 mg (Dia 15)	40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias

Alguns pacientes podem beneficiar-se com um aumento na dose de manutenção de Xilbrilada® 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.

O 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 Xilbrilada® (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. Xilbrilada® deve ser administrado por injeção subcutânea. Xilbrilada® pode ser disponibilizado em diferentes concentrações e/ou apresentações.

Dose de Xilbrilada® em pacientes pediátricos com Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa

Peso do Paciente	Dose Inicial	Dose de Manutenção inicia-se na Semana 4 (Dia 29)*
< 40 kg	• 80 mg (Dia 01) e • 40 mg (Dia 15)	• 40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias ou • 20 mg, por via subcutânea, a cada 7 dias
≥ 40 kg	• 160 mg (Dia 01) e • 80 mg (Dia 15)	• 80 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias ou • 40 mg, por via subcutânea, a cada 7 dias

*Pacientes pediátricos que completarem 18 anos de idade durante o tratamento com Xilbrilada® devem continuar com a dose de manutenção prescrita.

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada entre 2 a 8 semanas de tratamento. Xilbrilada® só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 8 semanas de tratamento.

Não existem dados clínicos relevantes de adalimumabe em crianças com menos de 6 anos de idade nesta indicação.

Uveíte Pediátrica
A dose recomendada de Xilbrilada® 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.

Xilbrilada® deve ser administrado por injeção subcutânea. Xilbrilada® pode ser disponibilizado em diferentes concentrações e/ou apresentações dependendo das necessidades de tratamentos individuais.

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

Dose de Xilbrilada® para Pacientes Pediátricos com Uveíte

Peso do Paciente	Dose
< 30 kg	20 mg (0,4 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias em combinação com metotrexato
≥ 30 kg	40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias em combinação com metotrexato

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

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

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

Hidradenite Supurativa em Adolescente
Em função da raridade da doença nesta população, não foram conduzidos estudos clínicos com adalimumabe em pacientes adolescentes com hidradenite supurativa. A posologia de adalimumabe nestes pacientes foi determinada a partir de modelagem farmacocinética e simulação.

A dosagem subcutânea recomendada de Xilbrilada® 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. Xilbrilada® pode estar disponível em diferentes dosagens e/ou apresentações.

Peso do Paciente Adolescente (≥ 12 anos de idade)	Dose recomendada
30 kg a < 60 kg	• Dia 1: 80 mg • Dia 8 e doses subsequentes: 40 mg a cada duas semanas
≥ 60 kg	• Dia 1: 160 mg (dado em um dia ou dividido em dois dias consecutivos) • Dia 15: 80 mg • Dia 29 e doses subsequentes: 40 mg a cada semana ou 80 mg a cada duas semanas

Em pacientes adolescentes com resposta inadequada a Xilbrilada® 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 Xilbrilada®. É recomendado que pacientes utilizem diariamente um antiséptico tópico nas lesões de hidradenite supurativa, durante o tratamento com Xilbrilada®.

A terapia continuada por mais de 12 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não apresentaram melhoras neste período de tempo. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido. Posteriormente, Xilbrilada® 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 adalimumabe em crianças com idade inferior a 12 anos para esta indicação.

Xilbrilada® está disponível em seringas preenchidas com 40 mg e caneta preenchida com 40 mg. Não é possível administrar Xilbrilada® em pacientes pediátricos que requerem menos que uma dose inteira 40 mg. Se uma dose alternativa é requerida, outros produtos de adalimumabe que oferecem essa opção devem ser utilizados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas nos estudos clínicos
O adalimumabe foi estudado em 9506 pacientes tratados com o produto comparador Humira®, em estudos principais, abertos e controlados por até 60 meses ou mais. Esses estudos incluíram pacientes com artrite reumatoide com doença de curto termo e longa duração, artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada à entesite), bem como espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica da EA), artrite psoriásica, doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, hidradenite supurativa e pacientes com uveíte.
Os estudos controlados envolveram 6089 pacientes recebendo Humira® e 3801 pacientes recebendo placebo ou comparador ativo durante o período de controle.

A proporção de pacientes que interrompeu o tratamento devido a reações adversas, durante a parte duplo-cega e controlada dos estudos clínicos de Humira®, foi de 5,9% para os pacientes tratados com Humira®, e de 5,4% para os pacientes controle.

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

As reações adversas relatadas com mais frequência são infecções (como nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção (eritema, prurido, hemorragia, dor ou inchaço), cefaleia e dor musculoesquelética.

Foram relatadas reações adversas sérias para adalimumabe. Os antagonistas de TNF, como o adalimumabe, afetam o sistema imunológico e seu uso pode afetar a defesa do organismo contra infecções e câncer.

Infecções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepse, infecções oportunistas e TB), reativação do HBV e várias malignidades (incluindo leucemia, linfoma e linfoma hepatoesplênico de células T [LHECT]) também foram relatadas com o uso de adalimumabe.

Reações hematológicas, neurológicas e autoimunes sérias também foram relatadas. Isso inclui relatos raros de pancitopenia, anemia aplástica, eventos desmielinizantes centrais e periféricos e relatos de lúpus, condições relacionadas a lúpus, hepatite autoimune e síndrome de Stevens-Johnson.

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

- Infestações e infecções*
Reação muito comum (≥1/10): infecções no trato respiratório (incluindo infecções do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral).
Reação comum (≥1/100 e <1/10): infecções sistêmicas (incluindo sepse, candidíase e influenza), infecções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infecções de pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciíte necrosante e herpes zoster), infecções de ouvido, infecções orais (incluindo herpes simples, herpes oral e infecção dentária), infecções do trato reprodutivo (incluindo infecção vulvo vaginal micótica), infecção do trato urinário (incluindo pielonefrite), infecções fúngicas e infecções articulares.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): infecções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infecção por complexo *Mycobacterium avium*), infecções neurológicas (incluindo meningite viral), infecções dos olhos e infecções bacterianas.

- Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)*
Reação comum (≥1/100 e <1/10): neoplasia benigna, câncer de pele não-melanoma (incluindo carcinoma de pele basocelular e carcinoma de pele de células escamosas).
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): linfoma**, neoplasia de órgãos sólidos (incluindo câncer de mamas, pulmonar e tireoide), melanoma**.

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático*
Reação muito comum (≥1/10): leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia.
Reação comum (≥1/100 e <1/10): trombocitopenia, leucocitose.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): púrpura trombocitopênica idiopática.
Reação rara (≥1/10.000 e <1.000): pancitopenia.

- Alterações no sistema imune*
Reação comum (≥1/100 e <1/10): hipersensibilidade e alergia (incluindo alergia sazonal).

- Alterações no metabolismo e nutrição
Reação muito comum (≥1/10): aumento de lipídeos.
Reação comum (≥1/100 e <1/10): hipocalemia, aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação.

- Alterações psiquiátricas
Reação comum (≥1/100 e <1/10): alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insônia.

- Alterações no sistema nervoso*
Reação muito comum (≥1/10): dor de cabeça.
Reação comum (≥1/100 e <1/10): parestesia (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão de raiz nervosa.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): tremor, neuropatia.
Reação rara (≥1/10.000 e <1.000): esclerose múltipla.

- Alterações visuais
Reação comum (≥1/100 e <1/10): distúrbio visual, conjuntivite, blefarite, inchaço nos olhos.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): diplopia.

- Alterações no ouvido e labirinto
Reação comum (≥1/100 e <1/10): vertigem.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): surdez, tinido.

- Alterações cardíacas*
Reação comum (≥1/100 e <1/10): taquicardia.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): arritmia, insuficiência cardíaca congestiva.
Reação rara (≥1/10.000 e <1.000): parada cardíaca.

- Alterações vasculares:
Reação comum (≥1/100 e <1/10): hematoma, hipertensão, rubor.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico.

- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino*
Reação comum (≥1/100 e <1/10): tosse, asma, dispneia.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite.

- Alterações gastrointestinais
Reação muito comum (≥1/10): dor abdominal, náusea, vômito.
Reação comum (≥1/100 e <1/10): hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, Síndrome Sicca.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): pancreatite, disfagia, edema facial.

- Alterações hepatobiliares*
Reação muito comum (≥1/10): elevação de enzimas hepáticas.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): colecistite e colelitíase, aumento da bilirrubina, esteatose hepática.

- Alterações na pele e tecido subcutâneo
Reação muito comum (≥1/10): rash (incluindo rash esfoliativo).

Reação comum (≥1/100 e <1/10): prurido, urticária, contusões (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): sudorese noturna, manchas.

- Alterações musculoesqueléticas e no tecido conjuntivo
Reação muito comum (≥1/10): dor musculoesquelética.
Reação comum (≥1/100 e <1/10): espasmos musculares (incluindo aumento da creatina fosfoquinase sanguínea).
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.

- Alterações urinárias e renais
Reação comum (≥1/100 e <1/10): hematúria, insuficiência renal.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): noctúria.

- Alterações no sistema reprodutor e mamas
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): disfunção erétil.

- Alterações gerais e no local da aplicação*
Reação muito comum (≥1/10): reação no local da injeção (incluindo coloração avermelhada no local da injeção).
Reação comum (≥1/100 e <1/10): dor torácica, edema.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): inflamação.

- Exames Complementares
Reação comum (≥1/100 e <1/10): alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos (incluindo aumento no tempo de tromboplastina parcial ativada), teste para autoanticorpos positivo (incluindo anticorpo DNA de cadeia dupla), aumento de desidrogenase lática no sangue.

Aumento de Peso
A alteração média de peso desde a linha de base para o adalimumabe variou de 0,3 kg a 1,0 kg nas indicações para adultos em comparação com (menos) -0,4 kg a 0,4 kg para placebo durante um período de tratamento de 4 a 6 meses. Aumento de peso de 5-6 kg também foi observado em estudos de extensão de longo prazo com exposições médias de aproximadamente 1-2 anos sem grupo controle, particularmente em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa. O mecanismo por trás desse efeito não é claro, mas pode estar associado ao efeito anti-inflamatório do adalimumabe.

- Ferimentos, envenenamento e complicações durante procedimento
Reação comum (≥1/100 e <1/10): cicatrização prejudicada.

* Informações adicionais podem ser encontradas em outros itens desta bula como item 4. Contraindicações, item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas.
** Inclui estudos abertos de extensão.

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

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

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

Reação no local de injeção
Em estudos controlados principais, realizados em adultos e crianças, 12,9% tratados com Humira® (adalimumabe) desenvolveram reações no local da injeção (eritema e/ou prurido, hemorragia, dor ou edema), comparados com 7,2% dos pacientes controle. A maioria das reações locais foi descrita como leve e não levou à descontinuação do tratamento.

Infecções

Em estudos controlados principais, realizados em adultos e crianças, o índice de infecções foi de 1,51 por paciente-ano no grupo tratado com Humira® e 1,46 por paciente-ano no grupo controle. A incidência de infecções graves foi de 0,04 por paciente-ano no grupo tratado com Humira® 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 Humira® depois do controle da infecção.

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

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

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

A taxa (95% de intervalo de confiança) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com Humira® e 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.

A taxa de malignidades observadas, de outros que não linfomas e câncer de pele não-melanoma, é aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes por ano na porção controlada de estudos clínicos e estudos de extensão abertos em andamento e concluídos. A taxa observada de câncer de pele não-melanoma é de aproximadamente 9,6 por 1000 pacientes-ano, e a taxa de linfomas observada é de aproximadamente 1,3 por 1000 pacientes-ano.

A duração média desses estudos é de aproximadamente 1,3 anos e incluiu 6.427 pacientes que estavam recebendo Humira® 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.

Na experiência pós-comercialização de janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em pacientes com artrite reumatoide, a taxa relatada espontaneamente de malignidades é de aproximadamente 2,7 por 1000 pacientes-anos de tratamento. As taxas relatadas espontaneamente para cânceres da pele não melanoma e linfomas são aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1000 pacientes-anos de tratamento, respectivamente (vide item 5. Advertências e Precauções).

Casos raros pós-comercialização de linfoma hepatoesplênico de células T foram relatados em pacientes tratados com Humira® (vide item 5. Advertências e Precauções).

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

Dois dos 3989 pacientes tratados com Humira® em todos os estudos clínicos para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de Síndrome lúpus-símile. Tais pacientes melhoraram após a descontinuação da terapia. Nenhum paciente desenvolveu sintomas do sistema nervoso central ou nefrite associada a lúpus.

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

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

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

Nenhum dos 202 pacientes pediátricos tratados com Humira® nos Estudos AIJ I e II, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de Síndrome lúpus-símile. O impacto da terapia prolongada com Humira® 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 preexistente foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo Humira®. Muitos desses pacientes estavam usando concomitantemente imunossupressores (isto é, metotrexato, corticoesteroides).

Alguns desses casos necessitaram hospitalização. A maioria dos pacientes teve uma melhora da psoríase após a descontinuação do bloqueador de TNF. Alguns pacientes passaram por recorrência da psoríase quando iniciados em um diferente bloqueador de TNF. A descontinuação de Humira® 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 Humira® (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 Humira® e 1,6% dos pacientes tratados com o controle. Uma vez que muitos pacientes nestes estudos também estavam utilizando medicamentos que causam elevações de enzimas hepáticas (por exemplo, AINEs, metotrexato) a relação entre Humira® e a elevação das enzimas hepáticas não é clara.

Em estudos controlados de Fase III com Humira® (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 Humira® e 0,9% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com Humira® (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 Humira® e 1,0% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com Humira® (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 Humira® e 1,8% dos pacientes tratados com o controle.

Não ocorreram elevações da ALT ≥ 3 X ULN no estudo Fase 3 de adalimumabe em pacientes pediátricos com psoríase em placas.

Em estudos controlados com Humira® (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 Humira® e 0,6% dos pacientes tratados com o controle.

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

Em estudo controlado de Fase III com Humira® 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 Humira® 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 Humira® em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil de 02 a 04 anos.

Em estudos controlados Fase 3 de adalimumabe em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, com um período de controle variando de 4 a 52 semanas, elevações da ALT ≥3 x LSN ocorreram em 0,9% dos pacientes tratados com adalimumabe e 0,9% dos pacientes tratados com controle.

Em estudo controlado de Fase III com Humira® 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 Humira® dos quais 4 receberam imunossupressor concomitantemente no baseline do estudo.

Em estudos controlados com Humira® (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 Humira® e com o controle, respectivamente, as elevações de ALT ≥ 3 X ULN ocorreram em 2,4% para os pacientes tratados com Humira® e 2,4% para os pacientes tratados com a terapia controle.

No estudo controlado de Fase III com Humira® AC 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 80 mg) 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 malignas relacionadas aos eventos adversos na combinação de Humira® e azatioprina/6-mercaptopurina quando comparadas com Humira® isoladamente.

Reações adversas adicionais na vigilância pós-comercialização ou estudos clínicos de Fase IV
Foram descritos eventos adversos durante o período de comercialização de Humira®. Esses eventos são relatados voluntariamente por populações de tamanho incerto, portanto, não é possível estimar com confiança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição de Humira®.

Infecções e infestações: diverticulite.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)*: linfoma hepatoesplênico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino cutâneo), sarcoma de Kaposi.
Alterações do sistema imune*: anafilaxia, sarcoidose, vasculite, hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal).
Alterações do sistema nervoso*: doenças desmielinizantes (ex.: neurite óptica, Síndrome de Guillain-Barré), acidente vascular cerebral.
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrose pulmonar.
Alterações gastrointestinais*: perfuração intestinal.
Alterações hepatobiliares*: reativação da hepatite B, insuficiência hepática, hepatite, hepatite autoimune,† enzimas hepáticas elevadas.
Alterações da pele e do tecido subcutâneo: vasculite cutânea, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, novo aparecimento ou piora da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar); eritema multiforme, alopecia, reação cutânea liquenoide**, agravamento dos sintomas de dermatomiosite.
Alterações musculoesqueléticas ou do tecido conectivo: artrite, artralgia, Síndrome lúpus-símile.
Alterações cardíacas: infarto do miocárdio.
Alterações gerais e condições do local da administração: pirexia.
* Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula como item 4. Contraindicações, item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas.
** ocorre em pacientes administrando antagonista de TNF, incluindo Humira®.

Estudos clínicos comparativos – Xilbrilada®
Os resultados do programa de estudo clínico de Xilbrilada® corroboram perfis de segurança comparáveis de Xilbrilada® e Humira® (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). A segurança após a transição de Humira® para Xilbrilada® foi semelhante à do tratamento contínuo com Xilbrilada® ou Humira®.

Estudo clínico farmacocinético de múltiplas trocas – Xilbrilada®
Os resultados do programa de estudo clínico farmacocinético de múltiplas trocas de Xilbrilada® (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas) suportam que: com base na avaliação de eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial, incluindo eventos adversos imunogênicos ao medicamento, não houve diferenças clinicamente significativas entre o braço de troca e sem troca. A ocorrência de eventos adversos graves ou potencialmente fatais de interesse especial, incluindo eventos adversos imunogênicos ao medicamento, foi equilibrada entre os dois braços de tratamento. Descontinuações permanentes devido aos eventos adversos foram equilibradas entre os dois braços de tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema 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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0479

Produzido por:
Catalent Indiana LLC
Bloomington – Estados Unidos

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, n° 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS05_v1a

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões**	**Apresentações relacionadas**
24/04/2026		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/04/2026		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
06/03/2026	0222447265	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/03/2026	0222447265	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL

							MEDICAMENTO FUNCIONA? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
30/04/2024	0569596246	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2024	0569596246	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
12/04/2023	0363919236	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/01/2023	0029822231	11972 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto	13/03/2023	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL

					comparador ou de referência		EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR		
09/03/2023	0237667231	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/03/2023		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/03/2023	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
24/01/2023	0074445235	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/07/2021	2856267214	11972 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência	26/12/2022	• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
15/07/2022	4434694227	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de	15/07/2022	4434694227	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de		• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X

		Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12				SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
30/06/2022	4365412221	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2022	4365412221	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
01/06/2022	4239515220	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/06/2022	4239515220	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
26/04/2022	2532392223	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2021	3839944210	11972 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou	11/04/2022	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL

					de referência		• INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS		
30/08/2021	3413712217	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2021	3413712217	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
03/02/2021	0447909212	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	03/02/2021	0447909212	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de		• REAÇÕES ADVERSAS • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12				40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
20/01/2021	0257730215	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2021	0257730215	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS (e marca registrada no nome comercial)	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
14/12/2020	4425611206	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/12/2020	4425611206	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL
04/11/2020	3862286206	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/08/2019	2091274199	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto pela via de Desenvolvimento Por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento	25/05/2020	• VERSÃO INICIAL	VP/VPS	40MG SOL INJ CT X 2 SER PREENC VD TRANS X 0,8ML + SIST APLIC PLAST PEN + 2 ENV LEN ALCOOL 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,8 ML + 2 ENV LEN ALCOOL

					o Produtivo)				