

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AMGEVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia.  
AMGEVITA 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia.  
AMGEVITA 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### AMGEVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia para dose única contém 20 mg de adalimumab em 0,4 ml (50 mg/ml) de solução.

### AMGEVITA 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia para dose única contém 40 mg de adalimumab em 0,8 ml (50 mg/ml) de solução.

### AMGEVITA 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia para dose única contém 40 mg de adalimumab em 0,8 ml (50 mg/ml) de solução.

Adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante produzido em células de Ovário do Hamster Chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

AMGEVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
AMGEVITA 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
Solução injetável (injeção).

AMGEVITA 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia (SureClick)  
Solução injetável (injeção).

Solução límpida e incolor a ligeiramente amarela.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite reumatoide

AMGEVITA em associação com metotrexato, está indicado para:

- no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos nos casos em que foi demonstrada uma resposta inadequada a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato.
- no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em doentes adultos não previamente tratados com metotrexato.

AMGEVITA pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato não é apropriado.

AMGEVITA reduz a taxa de progressão das lesões articulares, avaliada através de radiografia e melhora a função física, quando administrado em associação com metotrexato.

### Artrite idiopática juvenil

#### *Artrite idiopática juvenil poliarticular*

AMGEVITA em associação com metotrexato está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, em doentes a partir dos 2 anos de idade, que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). AMGEVITA pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato não é apropriado (para a eficácia em monoterapia ver secção 5.1). Adalimumab não foi estudado em doentes com menos de 2 anos.

#### *Artrite relacionada com entesite*

AMGEVITA está indicado no tratamento da artrite relacionada com entesite ativa em doentes com 6 anos de idade ou mais, que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional (ver secção 5.1).

### Espondilartrite axial

#### *Espondilite anquilosante (EA)*

AMGEVITA está indicado no tratamento da espondilite anquilosante ativa grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

#### *Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA*

AMGEVITA está indicado no tratamento da espondilartrite axial grave sem evidência radiográfica de EA em doentes adultos, mas com sinais objetivos de inflamação por PCR elevada e/ou por Ressonância Magnética (RMN), que tiveram uma resposta inadequada, ou que são intolerantes aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

### Artrite psoriática

AMGEVITA está indicado no tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em doentes adultos quando a resposta a um tratamento prévio com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. AMGEVITA melhora a função física e reduz a taxa de progressão das lesões articulares periféricas, avaliada através de radiografia em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença (ver secção 5.1).

### Psoríase

AMGEVITA está indicado no tratamento da psoríase crónica em placas, moderada a grave em doentes adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

#### Psoríase pediátrica em placas

AMGEVITA está indicado no tratamento da psoríase crónica em placas, grave, em crianças e adolescentes a partir dos 4 anos de idade, que não tiveram uma resposta adequada ou quando não são candidatos a tratamento tópico e fototerapias.

### Hidradenite supurativa (HS)

AMGEVITA está indicado no tratamento da hidradenite supurativa (hidrosadenite supurativa ou acne inversa) ativa, moderada a grave, em doentes adultos com uma resposta inadequada à terapêutica sistémica convencional para a HS.

### Doença de Crohn

AMGEVITA está indicado no tratamento da doença de Crohn ativa, moderada a grave, em doentes adultos que não responderam mesmo após um ciclo completo e adequado de tratamento com um corticosteroide e/ou imunossupressor; ou que são intolerantes ou têm contra-indicações médicas para essas terapêuticas.

### Doença de Crohn pediátrica

AMGEVITA está indicado no tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave em doentes pediátricos (a partir dos 6 anos de idade), que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo terapêutica de nutrição primária, um corticoesteroide, e um imunomodulador, ou que apresentam intolerância ou contra-indicações a tais terapêuticas.

### Colite ulcerosa

AMGEVITA está indicado no tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que são intolerantes ou têm contra-indicações médicas para essas terapêuticas.

### Uveíte

AMGEVITA está indicado no tratamento da uveíte não infecciosa, intermédia, posterior e panuveíte, em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica com corticosteroides, em doentes que necessitam de reduzir o uso de corticosteroides ou em que o tratamento com corticosteroides é inapropriado.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com AMGEVITA deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais AMGEVITA está indicado. Recomenda-se que os oftalmologistas consultem um destes médicos experientes, antes de iniciar o tratamento com AMGEVITA (ver secção 4.4). Os doentes tratados com AMGEVITA devem receber o cartão de segurança especial.

Após receberem um treino adequado sobre a técnica de injeção, os doentes podem autoinjetar AMGEVITA se o médico assistente achar apropriado e sob acompanhamento médico, conforme necessário.

Durante o tratamento com AMGEVITA, a utilização de outras terapêuticas concomitantes, (como por exemplo corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores) deverá ser otimizada.

### Posologia

#### *Artrite reumatoide*

A dose recomendada de AMGEVITA em doentes adultos com artrite reumatoide é de 40 mg de adalimumab, administrada em semanas alternadas, em dose única, por injeção subcutânea. O metotrexato deve ser continuado durante o tratamento com AMGEVITA.

Durante o tratamento com AMGEVITA pode manter-se o tratamento com glucocorticoides, salicilatos, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides ou analgésicos. Relativamente à associação com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença além do metotrexato ver secções 4.4 e 5.1.

Em monoterapia, alguns doentes que apresentaram uma resposta diminuída com AMGEVITA 40 mg em semanas alternadas podem beneficiar com um aumento na dose até 40 mg de adalimumab semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Os dados disponíveis de adalimumab sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida após 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser reconsiderada, num doente que não responda durante este período de tempo.

#### *Interrupção de dose*

Pode haver necessidade de interromper o tratamento, por exemplo, antes de uma cirurgia ou caso se verifique uma infeção grave.

A reintrodução de AMGEVITA após suspensão por 70 dias ou mais deve resultar numa resposta clínica com a mesma magnitude e perfil de segurança similar, tal como antes da interrupção.

#### *Espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA e artrite psoriática*

A dose recomendada de AMGEVITA em doentes com espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA e em doentes com artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas em dose única, por injeção subcutânea.

Para todas as indicações acima, os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida após 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente reconsiderada, num doente que não responda durante este período de tempo.

#### *Psoríase*

A dose inicial recomendada de AMGEVITA em doentes adultos é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.

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

Após 16 semanas de tratamento, os doentes que não apresentem uma resposta adequada com AMGEVITA 40 mg em semanas alternadas, podem beneficiar de um aumento da dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas. Os benefícios e riscos do tratamento continuado com 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas deverão ser cuidadosamente considerados, em doentes com uma resposta inadequada após o aumento da dose (ver secção 5.1). Se for obtida uma resposta adequada com 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas, a dose pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas.

#### *Hidradenite supurativa*

A dose inicial recomendada de AMGEVITA em doentes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg, no dia 1 (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial, no dia 15 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia). Duas semanas mais tarde (dia 29) continuar com uma dose de 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas (administrada em duas injeções de 40 mg num dia). Durante o tratamento com AMGEVITA, pode manter-se o tratamento com os antibióticos, se necessário. Recomenda-se que o doente use um anti-séptico tópico de lavagem nas lesões de HS, numa base diária, durante o tratamento com AMGEVITA.

Uma terapêutica continuada para além das 12 semanas, deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não apresentaram melhoria neste período de tempo.

Caso haja necessidade de interromper o tratamento, AMGEVITA 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas pode ser reintroduzido (ver secção 5.1).

O benefício e risco de continuação do tratamento, a longo prazo, devem ser avaliados periodicamente (ver secção 5.1).

### *Doença de Crohn*

A dose de indução recomendada de AMGEVITA em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave é de 80 mg na semana 0, seguida de 40 mg na semana 2. No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, pode ser usada a dose de 160 mg na semana 0 (administrada em quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), 80 mg na semana 2 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia), atendendo que o risco de acontecimentos adversos é maior durante a indução.

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 40 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Se um doente suspender AMGEVITA e se houver recorrência dos sinais e sintomas da doença, AMGEVITA pode ser readministrado. Existe pouca experiência na readministração para além das 8 semanas após a dose anterior.

Durante o tratamento de manutenção, os corticosteroides podem ser ajustados de acordo com as normas orientadoras da prática clínica.

Alguns doentes que apresentaram diminuição da sua resposta terapêutica com AMGEVITA 40 mg em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de AMGEVITA todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

Alguns doentes que não responderam à semana 4 podem beneficiar com uma terapêutica de manutenção continuada até à semana 12. Uma terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não responderam dentro deste período de tempo.

### *Colite ulcerosa*

A dose de indução recomendada de AMGEVITA em doentes adultos com colite ulcerosa moderada a grave é de 160 mg na semana 0 (administrada em quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos) e de 80 mg na semana 2 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia). Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 40 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Durante o tratamento de manutenção, os corticosteroides podem ser ajustados de acordo com as normas orientadoras da prática clínica.

Alguns doentes que apresentaram diminuição na sua resposta terapêutica com AMGEVITA 40 mg em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de AMGEVITA todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

A resposta clínica é geralmente atingida dentro de 2-8 semanas de tratamento. O tratamento com AMGEVITA não deve ser continuado em doentes que não responderam dentro deste período de tempo.

### *Uveíte*

A dose inicial recomendada de AMGEVITA em doentes adultos com uveíte é de 80 mg, seguida de 40 mg administrados em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. A experiência existente, em termos de iniciação do tratamento com adalimumab em monoterapia, é limitada. O tratamento com

AMGEVITA pode ser iniciado em associação com corticosteroides e/ou com outros agentes imunomoduladores não biológicos. Os corticosteroides concomitantes podem ser reduzidos de acordo com a prática clínica, duas semanas após o início do tratamento com AMGEVITA.

Recomenda-se que o risco benefício do tratamento continuado a longo prazo seja avaliado anualmente (ver secção 5.1).

#### Populações especiais

##### Doentes idosos

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

##### Compromisso renal e/ou hepático

Adalimumab não foi estudado nesta população de doentes. Não podem ser feitas recomendações acerca da dose.

##### População pediátrica

###### *Artrite idiopática juvenil*

###### *Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 2 anos de idade*

A dose recomendada de AMGEVITA em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (tabela 1). AMGEVITA é administrado em semanas alternadas, por injeção subcutânea.

**Tabela 1. Dose de AMGEVITA em Doentes com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular**

<b>Peso do Doente</b>	<b>Regime Posológico</b>
10 kg a < 30 kg	20 mg em semanas alternadas
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas

A resposta clínica é geralmente atingida após 12 semanas de tratamento. Uma terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não responderam dentro deste período de tempo.

Não existe utilização relevante de adalimumab em doentes com menos de 2 anos, para esta indicação.

###### *Artrite relacionada com entesite*

A dose de AMGEVITA recomendada em doentes com artrite relacionada com entesite, a partir dos 6 anos de idade, é baseada no peso corporal (tabela 2). AMGEVITA é administrado em semanas alternadas, por injeção subcutânea.

**Tabela 2. Dose de AMGEVITA em Doentes com Artrite Relacionada com Entesite**

<b>Peso do Doente</b>	<b>Regime Posológico</b>
15 kg a < 30 kg	20 mg em semanas alternadas
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas

Adalimumab não foi estudado em doentes com artrite relacionada com entesite com menos de 6 anos.

### *Psoríase pediátrica em placas*

A dose recomendada de AMGEVITA em doentes com psoríase em placas, com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos, é baseada no peso corporal (tabela 3). AMGEVITA é administrado por injeção subcutânea.

**Tabela 3. Dose de AMGEVITA em Doentes Pediátricos com Psoríase em Placas**

<b>Peso do Doente</b>	<b>Regime Posológico</b>
15 kg a < 30 kg	Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial
≥ 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial

Uma terapêutica continuada para além das 16 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem resposta terapêutica dentro deste período de tempo.

Se estiver indicado um novo tratamento com AMGEVITA, devem ser seguidas as recomendações anteriores, relativamente à posologia e duração do tratamento.

A segurança de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase em placas foi avaliada em média durante 13 meses.

Não existe utilização relevante de adalimumab em crianças com menos de 4 anos, para esta indicação.

### *Doença de Crohn pediátrica*

A dose recomendada de AMGEVITA em doentes com doença de Crohn, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, é baseada no peso corporal (tabela 4). AMGEVITA é administrado por injeção subcutânea.

**Tabela 4. Dose de AMGEVITA em Doentes com doença de Crohn Pediátrica**

<b>Peso do Doente</b>	<b>Dose de Indução</b>	<b>Dose de Manutenção com Início na Semana 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2</li></ul> <p>No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2</li></ul>	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2</li></ul> <p>No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2</li></ul>	40 mg em semanas alternadas

Os doentes que apresentarem resposta terapêutica insuficiente, podem beneficiar de um aumento da dose:

- < 40 kg: 20 mg todas as semanas
- ≥ 40 kg: 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas



Uma terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não responderam até à semana 12.

Não existe utilização relevante de adalimumab em crianças com menos de 6 anos, para esta indicação.

#### *Hidradenite supurativa pediátrica*

A segurança e eficácia do adalimumab em crianças entre os 12-17 anos de idade com hidradenite supurativa, ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não existe utilização relevante de adalimumab em crianças com menos de 12 anos, para esta indicação.

#### *Colite ulcerosa pediátrica*

A segurança e eficácia do adalimumab em crianças entre os 4 e os 17 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não existe utilização relevante de adalimumab em crianças com menos de 4 anos, para esta indicação.

#### *Artrite psoriática e espondilartrite axial incluindo espondilite anquilosante*

Não existe utilização relevante de adalimumab na população pediátrica, para as indicações espondilite anquilosante e artrite psoriática.

#### *Uveíte pediátrica*

A segurança e eficácia do adalimumab em crianças entre os 2 e os 17 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

A administração de AMGEVITA faz-se por injeção subcutânea. Instruções completas de utilização estão disponíveis no folheto informativo.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tuberculose ativa ou outras infeções graves, nomeadamente, sepsia e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA) (ver secção 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, a marca registada e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

#### Infeções

Doentes tratados com antagonistas-TNF são mais suscetíveis a infeções graves. Função pulmonar comprometida pode aumentar o risco de desenvolver infeções. Os doentes devem por isso ser cuidadosamente monitorizados para despiste de infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com AMGEVITA. Dado que a eliminação de adalimumab pode levar até quatro meses, a monitorização deve ser continuada durante este período de tempo.

O tratamento com AMGEVITA não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas, até que as mesmas estejam controladas. Nos doentes que foram expostos à tuberculose e doentes que viajaram para zonas de alto risco de tuberculose ou micoses endémicas, tais como histoplasmose, coccidioidomicose, ou blastomicose, deverá ser considerado o risco e os benefícios do tratamento com AMGEVITA antes de iniciar a terapêutica (ver Outras infeções oportunistas).

Os doentes que desenvolvam uma nova infeção no decurso do tratamento com AMGEVITA, devem ser cuidadosamente monitorizados e submetidos a uma avaliação completa do diagnóstico. A administração de AMGEVITA deve ser interrompida se um doente desenvolver uma nova infeção grave ou sepsia, e deve ser iniciada uma terapêutica antimicrobiana ou antifúngica apropriada até controlo da infeção. Os médicos devem ter precaução quando consideram o uso de AMGEVITA em doentes com história de infeção recorrente ou com condições subjacentes suscetíveis de os predispor a infeções, incluindo o uso concomitante de medicação imunossupressora.

### *Infeções graves*

Foram notificadas infeções graves, incluindo sepsia, devido a infeções bacterianas, micobacterianas, fúngicas, parasitárias e virais invasivas, ou outras infeções oportunistas tais como listeriose, legionelose e pneumocistose, em doentes tratados com adalimumab.

Outras infeções graves observadas em ensaios clínicos incluem pneumonia, pielonefrite, artrite séptica e septicemia. Foram notificadas hospitalizações ou casos fatais associadas a infeções.

### *Tuberculose*

Foram notificados casos de tuberculose, incluindo reativação e novo aparecimento de tuberculose, em doentes tratados com adalimumab. Os casos notificados incluíram tuberculose pulmonar e extrapulmonar (isto é disseminada).

Antes de iniciar a terapêutica com AMGEVITA, todos os doentes devem ser avaliados para despiste da presença de infeção por tuberculose tanto ativa como inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história clínica detalhada dos doentes com antecedentes da tuberculose ou de uma possível exposição prévia a indivíduos com tuberculose ativa e uma terapêutica imunossupressora prévia e/ou presente. Devem realizar-se exames de despiste apropriados, isto é, teste de tuberculina e radiografia do tórax em todos os doentes (devem aplicar-se as recomendações locais). A realização e o resultado destes exames são registados no cartão de segurança do doente. O médico prescriptor deve ser avisado sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

Não se deve iniciar a terapêutica com AMGEVITA em caso de diagnóstico de tuberculose ativa (ver secção 4.3).

Em todas as situações abaixo descritas, a relação benefício/risco da terapêutica deve ser muito cuidadosamente ponderada.

Em caso de suspeita de tuberculose latente, deve ser consultado um médico com experiência no tratamento da tuberculose.

Em caso de diagnóstico de tuberculose latente, deve ser iniciada uma profilaxia antituberculose apropriada ao tratamento, antes do início do tratamento com AMGEVITA, e de acordo com as recomendações locais.

A utilização de um tratamento de profilaxia da tuberculose deve também ser considerada antes do início do tratamento com AMGEVITA, em doentes com vários ou significantes fatores de risco de tuberculose apesar de um teste negativo à tuberculose e em doentes com uma história de tuberculose ativa ou latente, em que um adequado tratamento não pode ser confirmado.

Apesar do tratamento profilático da tuberculose, ocorreram casos de reativação da tuberculose em doentes tratados com adalimumab. Alguns doentes em que o tratamento para a tuberculose ativa foi bem sucedido voltaram a desenvolver tuberculose enquanto foram tratados com adalimumab.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar o médico se ocorrerem sinais/sintomas sugestivos de uma infeção por tuberculose (por ex., tosse persistente, emagrecimento/perda de peso, febre baixa, apatia) durante ou após a terapêutica com AMGEVITA.

#### *Outras infeções oportunistas*

Foram observadas infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas em doentes tratados com adalimumab. Estas infeções, não foram consistentemente reconhecidas em doentes tratados com antagonistas-TNF, resultando em atrasos no tratamento apropriado, por vezes com consequências fatais.

Doentes que desenvolvam sinais e sintomas tais como febre, mal estar geral, perda de peso, suores, tosse, dispneia, e/ou infiltração pulmonar ou outras doenças sistémicas graves, com ou sem choque concomitante, deve suspeitar-se de uma infeção fúngica invasiva e a administração de AMGEVITA deve ser imediatamente suspensa. O diagnóstico e a administração de uma terapêutica antifúngica empírica nestes doentes devem ser feitos em consulta com um médico especialista em tratar doentes com infeção fúngica invasiva.

#### Reativação da hepatite B

Ocorreu reativação de hepatite B nos doentes tratados com um antagonista-TNF, incluindo adalimumab, e que são portadores crónicos deste vírus (por ex., antigénio de superfície positivo). Alguns casos foram fatais. Antes do início do tratamento com AMGEVITA os doentes devem ser avaliados para uma possível infeção de HBV. Para os doentes com resultado positivo para a infeção da hepatite B, recomenda-se a consulta de um médico com experiência no tratamento da hepatite B.

Portadores de HBV que requerem tratamento com AMGEVITA devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de uma infeção HBV ativa durante o tratamento e alguns meses depois de terminada a terapêutica. Não estão disponíveis dados adequados relativos ao tratamento de doentes portadores de HBV, com terapêutica antiviral em associação com antagonistas-TNF, na prevenção de reativação de HBV. Em doentes que desenvolvem reativação de HBV, AMGEVITA deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.

#### Efeitos neurológicos

Os antagonistas-TNF, incluindo adalimumab, foram associados em casos raros com o reaparecimento ou com a exacerbação de sintomatologia clínica e/ou evidência radiográfica de doença desmielinizante do sistema nervoso central incluindo esclerose múltipla e neurite ótica e doença desmielinizante periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré. O médico prescritor deve ter precaução ao considerar o uso de AMGEVITA em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico pré-existentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com AMGEVITA deverá ser considerada em doentes que desenvolvam algumas destas patologias. Existe uma associação conhecida entre a uveíte intermédia e as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. A avaliação neurológica deve ser efetuada em doentes que apresentem uveíte intermédia não infecciosa antes do início do tratamento com AMGEVITA e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central pré-existentes ou em desenvolvimento.

#### Reações alérgicas

No decurso dos ensaios clínicos foram raras as reações alérgicas graves associadas a adalimumab. No decurso dos ensaios clínicos foram pouco frequentes os casos de reações alérgicas não graves

associadas a adalimumab. Foram notificados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, associadas à administração de adalimumab. Caso se verifique uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve suspender-se imediatamente a administração de AMGEVITA e instituir-se uma terapêutica apropriada.

#### Borracha natural seca

A proteção da agulha da seringa pré-cheia ou da caneta é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

#### Imunossupressão

Num estudo realizado em 64 doentes com artrite reumatoide tratados com adalimumab, não se observou qualquer evidência de redução da hipersensibilidade de tipo tardio, redução dos níveis de imunoglobulina ou alteração do número de linfócitos efetores T, B, células NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos.

#### Doenças linfoproliferativas e neoplasias

Em partes controladas de ensaios clínicos de antagonistas-TNF de adalimumab, foram observados mais casos de neoplasias incluindo linfomas em doentes tratados com antagonistas-TNF do que em doentes controlo. Contudo, a ocorrência foi rara. Após comercialização, foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com um antagonista-TNF. Há um risco aumentado de linfoma e leucemia em doentes com artrite reumatoide com doença inflamatória de longa data e muito ativa, o que complica a estimativa do risco. De acordo com o conhecimento atual, não pode ser excluído o possível risco de desenvolvimento de linfomas, leucemias e outras neoplasias em doentes tratados com um antagonista-TNF.

No período pós-comercialização, foram notificadas neoplasias malignas, algumas fatais, em crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas-TNF, incluindo adalimumab (início de terapia com idade  $\leq$  18 anos). Aproximadamente metade dos casos foram linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes neoplasias e incluíram neoplasias raras, habitualmente associadas com imunossupressão. Não pode ser excluído o risco de desenvolvimento de neoplasias em crianças e adolescentes tratados com antagonistas-TNF.

Após a comercialização, foram notificados casos raros de linfoma hepatoesplênico de linfócitos T em doentes tratados com adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfócitos T tem uma progressão muito agressiva e geralmente fatal. Alguns destes linfomas hepatoesplênicos de linfócitos T com adalimumab ocorreram em doentes adultos jovens com terapêutica concomitante com azatioprina ou 6-mercaptopurina, utilizados para a doença inflamatória intestinal. O risco potencial com a associação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e AMGEVITA deve ser cuidadosamente considerado. O risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplênico de linfócitos T em doentes que recebam tratamento com AMGEVITA não pode ser excluído (ver secção 4.8).

Não foram efetuados estudos em doentes com história de neoplasias ou nos quais o tratamento com adalimumab foi continuado após o desenvolvimento de neoplasias. Deste modo deve-se ter em conta precaução adicional ao considerar o tratamento com AMGEVITA nestes doentes (ver secção 4.8).

Todos os doentes, e em particular os doentes com história clínica de terapêutica imunossupressora prolongada ou nos doentes com psoríase com uma história de tratamento por PUVA, devem ser avaliados relativamente a neoplasias cutâneas não melanomas, antes e durante o tratamento com AMGEVITA. Melanoma e carcinoma das células de Merkel foram também notificados em doentes tratados com antagonistas-TNF incluindo adalimumab (ver secção 4.8).

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro antagonista-TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva (DPCO) moderada a grave, foram notificadas mais doenças malignas, principalmente nos pulmões ou, cabeça e pescoço, no grupo de doentes

tratados com infliximab do que no grupo controlo de doentes. Todos os doentes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Assim, devem ser tomadas precauções quando for usado um anti-TNF em doentes com DPCO, bem como em doentes com risco aumentado de doenças malignas devido a tabagismo intenso.

De acordo com os dados atuais, desconhece-se se o tratamento com adalimumab influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou carcinoma do cólon. Todos os doentes com colite ulcerosa com risco aumentado de displasia ou carcinoma do cólon (por exemplo, doentes com colite ulcerosa de duração prolongada ou colangite esclerosante primária), ou doentes com antecedentes de displasia ou carcinoma do cólon devem ser rastreados quanto à existência de displasia em intervalos regulares antes da terapêutica e durante a doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biopsias, de acordo com as recomendações locais.

### Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia incluindo anemia aplástica com antagonistas TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico incluindo citopenia clinicamente significativa (p. ex. trombocitopenia, leucopenia) foram notificados com adalimumab. Todos os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p. ex. febre persistente, equimose, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com AMGEVITA. A descontinuação da terapêutica com AMGEVITA deverá ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

### Vacinação

Num estudo clínico realizado em 226 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com adalimumab ou placebo, foram observadas respostas imunitárias similares na vacinação com a vacina pneumocócica polissacarídica polivalente 23 e com a vacina trivalente contra o vírus da gripe. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes tratados com adalimumab.

Recomenda-se que, se possível, nos doentes pediátricos, antes de iniciar o tratamento com AMGEVITA, sejam atualizadas as vacinas, de acordo com o atual Programa Nacional de Vacinação.

Doentes tratados com AMGEVITA podem receber vacinas concomitantes, exceto vacinas vivas. Não se recomenda a administração de vacinas vivas a crianças com exposição intrauterina a AMGEVITA durante 5 meses após a última injeção de AMGEVITA da mãe durante a gravidez.

### Insuficiência cardíaca congestiva

Num ensaio clínico realizado com outro antagonista-TNF observou-se agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e aumento da mortalidade por insuficiência cardíaca congestiva. Foram notificados casos de agravamento de insuficiência cardíaca congestiva em doentes tratados com adalimumab. AMGEVITA deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). AMGEVITA está contra-indicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com AMGEVITA deve ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

### Processos autoimunes

O tratamento com AMGEVITA pode dar origem à formação de anticorpos autoimunes. Desconhece-se o impacto do tratamento a longo prazo com AMGEVITA no desenvolvimento de doenças autoimunes. Não deve ser administrado tratamento adicional com AMGEVITA se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus e se for positivo para anticorpos contra a dupla cadeia de ADN, após o tratamento com AMGEVITA (ver secção 4.8).

## Administração concomitante de biológicos–DMARDS ou antagonistas-TNF

Em ensaios clínicos realizados com a administração concomitante de anacina e outro antagonista-TNF, etanercept, observaram-se infeções graves sem benefício clínico adicional relativamente à utilização de etanercept isoladamente. Devido à natureza dos acontecimentos adversos observados com a associação terapêutica de etanercept e anacina, a associação de etanercept e outro antagonista-TNF pode também resultar em toxicidades semelhantes. Por conseguinte, não se recomenda a associação de AMGEVITA e anacina (ver secção 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de AMGEVITA com outros biológicos DMARDS (p. ex., anacina e abatacept) ou outros antagonistas-TNF, devido ao possível risco acrescido de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. (ver secção 4.5).

## Cirurgia

A experiência existente, em termos de segurança de intervenções cirúrgicas em doentes tratados com adalimumab, é limitada. A semivida longa de adalimumab deve ser tida em consideração se for planeada uma intervenção cirúrgica. O doente que requeira cirurgia durante o tratamento com AMGEVITA deve ser cuidadosamente monitorizado para infeções, e devem ser tomadas ações apropriadas. A experiência que existe, em termos de segurança em doentes submetidos a artroplastia durante o tratamento com adalimumab, é limitada.

## Obstrução do intestino delgado

Uma falha na resposta ao tratamento da doença de Crohn pode indicar a presença de estenose fibrótica a qual pode requerer tratamento cirúrgico. Os dados disponíveis sugerem que adalimumab não agrava nem provoca estenoses.

## Doentes idosos

A frequência de infeções graves em doentes tratados com adalimumab com mais de 65 anos de idade (3,7%) foi superior à de doentes com idade inferior a 65 anos (1,5%). Algumas foram fatais. No tratamento em idosos deve-se ter particular atenção ao risco de infeções.

## População pediátrica

Ver Vacinação acima.

## Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Adalimumab foi estudado em doentes com artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite psoriática, tratados com adalimumab em monoterapia, e em doentes submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato. A formação de anticorpos foi mais baixa quando adalimumab foi administrado com metotrexato relativamente ao uso em monoterapia. A administração de adalimumab sem metotrexato resultou numa formação aumentada de anticorpos, depuração aumentada e eficácia reduzida do adalimumab (ver secção 5.1).

Não se recomenda a associação de AMGEVITA e anacina (ver secção 4.4 “Administração concomitante de biológicos-DMARDS ou antagonistas-TNF”).

Não se recomenda a associação de AMGEVITA e abatacept (ver secção 4.4 “Administração concomitante de biológicos-DMARDS ou antagonistas-TNF”).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres em idade fértil/Métodos contraceptivos masculinos e femininos

As mulheres em idade fértil são fortemente aconselhadas a usar um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo pelo menos cinco meses após o último tratamento com AMGEVITA.

### Gravidez

Os dados clínicos disponíveis sobre o uso de adalimumab em mulheres grávidas são limitados.

Um estudo de toxicidade do desenvolvimento efetuado em macacos não revelou quaisquer sinais de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre a toxicidade pós-natal de adalimumab na fertilidade (ver secção 5.3).

Devido à sua inibição de TNF $\alpha$ , a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. Não se recomenda a utilização de AMGEVITA durante a gravidez.

O adalimumab pode atravessar a placenta para o soro das crianças nascidas de mulheres tratadas com adalimumab durante a gravidez. Por conseguinte, estas crianças podem ter um risco aumentado de infeção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas a crianças com exposição intrauterina ao adalimumab durante, 5 meses após a última injeção de adalimumab da mãe durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se adalimumab é excretado no leite humano ou absorvido por via sistémica após ingestão.

Contudo, pelo facto das imunoglobulinas humanas serem excretadas no leite, as mulheres não devem amamentar durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com AMGEVITA.

### Fertilidade

Não se dispõe de dados pré-clínicos sobre os efeitos de adalimumab na fertilidade.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas**

AMGEVITA pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Após a administração de AMGEVITA podem ocorrer vertigens e alterações da acuidade visual (ver secção 4.8).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

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

A percentagem de doentes que suspendeu o tratamento devido a acontecimentos adversos durante a fase controlada de dupla ocultação, dos principais estudos foi de 5,9% nos doentes tratados com adalimumab e de 5,4% nos doentes tratados com controlo.

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

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Antagonistas-TNF, tais como AMGEVITA, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos contra infeções e cancro.

Durante o tratamento com adalimumab, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsia, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL).

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

#### População pediátrica

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

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na tabela 5 abaixo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (\*) na coluna das CSO.



**Tabela 5. Efeitos indesejáveis**

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Infeções e infestações*	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infecção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequentes	Infeções sistêmicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), Infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), Infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), Infeções auriculares, Infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infecções odontológicas), Infeções no sistema reprodutor (incluindo infecção micótica vulvovaginal), Infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infecções fúngicas, Infeções articulares
	Pouco frequentes	Infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infecções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infecção a complexo mycobacterium avium), Infeções bacterianas, Infeções oculares, Diverticulite <sup>1)</sup>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), Neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, Neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tireoide), Melanoma**
	Raros	Leucemia <sup>1)</sup>
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplênico de células T <sup>1)</sup> , carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele) <sup>1)</sup>
Doenças do sangue e do sistema linfático*	Muito frequentes	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), Anemia
	Frequentes	Leucocitose, Trombocitopenia
	Pouco frequentes	Púrpura trombocitopenica idiopática
	Raros	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário*	Frequentes	Hipersensibilidade, Alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose <sup>1)</sup> Vasculite
	Raros	Anafilaxia <sup>1)</sup>

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocaliemia, Aumento do ácido úrico, Nível de sódio anormal, Hipocalcemia, Hiperglicemia, Hipofosfatemia, Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações de humor (incluindo depressão), Ansiedade, Insónia
Doenças do sistema nervoso*	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipoestesia), Enxaqueca, Compressão da raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente cerebrovascular <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropatia
	Raros	Esclerose múltipla, Perturbações desmielilizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1)</sup>
Afeções oculares	Frequentes	Alterações da visão, Conjuntivite, Blefarite, Inchaço dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigem
	Pouco frequentes	Surdez, Zumbido
Cardiopatias*	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio <sup>1)</sup> , Arritmia, Insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, Vasodilatação, Hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, Oclusão vascular arterial, Tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*	Frequentes	Asma, Dispneia, Tosse
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar <sup>1)</sup> , Doença pulmonar intersticial, Doença pulmonar crónica obstrutiva, Pneumonite, Derrame pleural <sup>1)</sup>
	Raros	Fibrose pulmonar <sup>1)</sup>

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, Náuseas e vômitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Doença de refluxo gastroesofágico, Síndrome de sicca
	Pouco frequentes	Pancreatite, Disfagia, Edema da face
	Raros	Perfuração intestinal <sup>1)</sup>
Afeções hepatobiliares*	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	Colecistite e colelitíase, Esteatose hepática, Aumento de bilirrubina
	Raros	Hepatite, Reativação da hepatite B <sup>1)</sup> , Hepatite autoimune <sup>1)</sup>
	Desconhecido	Insuficiência hepática <sup>1)</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Início ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar <sup>1)</sup> , Urticária, Equimoses (incluindo púrpura), Dermatite (incluindo eczema), Onicoclase, Hiperidrose, Alopécia <sup>1)</sup> , Prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, Escara
	Raros	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , Angiedema <sup>1)</sup> , Vasculite cutânea <sup>1)</sup>
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite <sup>1)</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, Lúpus eritematoso sistêmico
	Raros	Síndrome tipo lúpus <sup>1)</sup>
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, Hematúria
	Pouco frequentes	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Perturbações gerais e alterações no local de administração *	Muito frequentes	Reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção)
	Frequentes	Dor torácica, Edema, Febre <sup>1)</sup>
	Pouco frequentes	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	Alterações da coagulação e hemorragia (incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada aumentada), Teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de ADN), Nível de dehidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alteração de cicatrização

\* está disponível informação adicional nas secções 4.3, 4.4 e 4.8

\*\* incluindo estudos de extensão de fase aberta

<sup>1)</sup> incluindo dados de notificações espontâneas

### Hidradenite supurativa

O perfil de segurança, em doentes com HS tratados com adalimumab semanalmente, foi consistente com o perfil de segurança conhecido de adalimumab.

### Uveíte

O perfil de segurança, em doentes com uveíte tratados com adalimumab em semanas alternadas, foi consistente com o perfil de segurança conhecido do adalimumab.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Reações no local da injeção*

Nos principais ensaios controlados em adultos e crianças, 12,9% dos doentes tratados com adalimumab desenvolveram reações no local da injeção (eritema e/ou prurido, hemorragia, dor ou edema), em relação a 7,2% dos doentes que receberam placebo ou controlo ativo. As reações no local da injeção de uma forma geral não justificaram a suspensão do medicamento.

#### *Infeções*

Nos principais ensaios controlados em adultos e crianças, a taxa de infeções foi de 1,51 por doentes/ano nos doentes tratados com adalimumab e de 1,46 por doentes/ano nos doentes tratados com placebo e controlo ativo. As infeções consistiam principalmente em nasofaringite, infeções do aparelho respiratório superior e sinusite. A maioria dos doentes prosseguiu o tratamento com adalimumab após resolução da infeção.

A incidência de infeções graves foi de 0,04 por doentes/ano nos doentes tratados com adalimumab e de 0,03 por doentes/ano nos doentes tratados com placebo e controlo ativo.

Em estudos controlados e de fase aberta em adultos e crianças com adalimumab, foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infeções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, blastomicose, coccidioidomicose, pneumocistose,

candidíase, aspergilose e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir em agravamento de doença latente.

#### *Neoplasias e doenças linfoproliferativas*

Não se observaram neoplasias em 249 doentes pediátricos com uma exposição de 655,6 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes com artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite). Adicionalmente, não se observaram neoplasias em 192 doentes pediátricos com uma exposição de 498,1 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com doença de Crohn. Não se observaram neoplasias em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80,0 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos com adalimumab em adultos com pelo menos 12 semanas de tratamento, em doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte, foram observadas neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 6,8 (4,4, 10,5) por 1.000 doentes/ano entre os 5.291 doentes tratados com adalimumab contra uma taxa de 6,3 (3,4, 11,8) por 1.000 doentes/ano entre os 3.444 doentes tratados com controlo (a duração média de tratamento foi 4,0 meses para adalimumab e 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança 95%) observada de neoplasias cutâneas não melanomas foi de 8,8 (6,0, 13,0) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 3,2 (1,3, 7,6) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. Destas neoplasias cutâneas, ocorreram carcinomas celulares escamosos numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 2,7 (1,4, 5,4) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1, 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança 95%) de linfomas foi 0,7 (0,2, 2,7) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1, 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo.

Quando associados partes destes ensaios de adalimumab controlados com os estudos de extensão de fase aberta a decorrerem e completados, com uma média de duração de aproximadamente 3,3 anos incluindo 6.427 doentes e mais de 26.439 doentes/ano de terapêutica, a taxa observada de neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes/ano. A taxa observada de neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 9,6 por 1.000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1.000 doentes/ano.

Na experiência pós comercialização desde janeiro de 2003 a dezembro 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de neoplasias é de aproximadamente de 2,7 por 1.000 doentes/ano. As taxas notificadas de neoplasias cutâneas não melanomas e linfomas são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1.000 doentes/ano em tratamento, respetivamente (ver secção 4.4).

Foram notificados em fase de pós comercialização casos raros de linfoma hepatoesplénico de linfócitos T em doentes tratados com adalimumab (ver secção 4.4).

#### *Autoanticorpos*

Foram colhidas amostras de soro dos doentes em múltiplos pontos temporais para pesquisa de autoanticorpos nos estudos I-V na artrite reumatoide. Nestes ensaios, 11,9% dos doentes tratados com adalimumab e 8,1% dos doentes tratados com placebo e controlo ativo, cujos títulos de anticorpos antinucleares eram negativos no início do estudo, apresentavam títulos positivos na semana 24. Dois dos 3.441 doentes tratados com adalimumab em estudos da artrite reumatoide e artrite psoriática desenvolveram, pela primeira vez, sinais clínicos sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. O estado dos doentes melhorou após a suspensão da terapêutica. Nenhum doente desenvolveu nefrite lúpica ou sintomas a nível do sistema nervoso central.

## *Efeitos hepatobiliares*

Nos ensaios clínicos de Fase 3 controlados de adalimumab, em doentes com artrite reumatoide (AR) e artrite psoriática, com um período de controlo compreendido entre 4 a 104 semanas, os aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS ocorreram em 3,7% dos doentes tratados com adalimumab e em 1,6% dos doentes tratados com controlo.

Nos ensaios clínicos de Fase 3 de adalimumab, em doentes com artrite idiopática juvenil, dos 4 aos 17 anos de idade e com artrite relacionada com entesite, dos 6 aos 17 anos de idade, os aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS ocorreram em 6,1% dos doentes tratados com adalimumab e em 1,3% dos doentes tratados com controlo. Os aumentos de ALT ocorreram na sua maioria em associação com metotrexato. Nos ensaios clínicos de Fase 3 de adalimumab, não se registaram casos de aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos.

Nos ensaios clínicos de Fase 3 controlados de adalimumab, em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, com um período de controlo compreendido entre 4 a 52 semanas, os aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS ocorreram em 0,9% dos doentes tratados com adalimumab e em 0,9% dos doentes tratados com controlo.

No ensaio clínico de Fase 3 de adalimumab, em doentes com doença de Crohn pediátrica, que avaliou a eficácia e segurança de dois regimes posológicos de manutenção e indução ajustados ao peso corporal durante 52 semanas de tratamento, os aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS ocorreram em 2,6% (5/192) dos doentes dos quais 4 receberam medicação imunossupressora concomitante no início do tratamento.

Nos ensaios clínicos controlados de Fase 3 de adalimumab, em doentes com psoríase em placas, com um período de controlo compreendido entre 12 a 24 semanas, os aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS ocorreram em 1,8% dos doentes tratados com adalimumab e em 1,8% dos doentes tratados com controlo.

Nos ensaios clínicos de Fase 3 de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase em placas, não se registaram aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS.

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2, seguida de 40 mg a cada semana a partir da semana 4), em doentes com hidradenite supurativa com um período de controlo com duração da semana 12 à semana 16, os aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS ocorreram em 0,3% dos doentes tratados com adalimumab e 0,6% dos doentes tratados com controlo.

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 80 mg na semana 0 seguida de 40 mg na semana seguinte a partir da semana 1) em doentes adultos com uveíte, durante um período de até 80 semanas, com uma exposição média de 166,5 dias e 105,0 dias em doentes tratados com adalimumab e doentes tratados com controlo, respetivamente, os aumentos de ALT  $\geq$  3 LNS ocorreram em 2,4% dos doentes tratados com adalimumab e 2,4% dos doentes tratados com controlo.

Nos ensaios clínicos, em todas as indicações, os doentes com ALT aumentada estavam assintomáticos e na maioria dos casos, os aumentos foram transitórios e resolvidos com a continuação do tratamento. Contudo, foram também notificadas, em fase de pós comercialização, insuficiência hepática e afeções hepáticas menos graves que podem preceder insuficiência hepática, tal como hepatite, incluindo hepatite autoimune, em doentes tratados com adalimumab.

### Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

Em ensaios realizados em adultos com doença de Crohn, com administração concomitante de adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina, foram observados acontecimentos adversos com uma maior incidência de neoplasias e infeções graves, quando comparados com a utilização de adalimumab isoladamente.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Ela permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

### **4.9 Sobredosagem**

No decurso dos ensaios clínicos não se observou toxicidade limitativa das doses. O nível posológico mais alto avaliado correspondeu a doses intravenosas múltiplas de 10 mg/kg, que é aproximadamente 15 vezes a dose recomendada.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).  
Código ATC: L04AB04

AMGEVITA é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mecanismo de ação

Adalimumab liga-se especificamente ao TNF e neutraliza a função biológica do TNF bloqueando a sua interação com os recetores TNF p55 e p75 da superfície celular.

Adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma  $CI_{50}$  de 0,1-0,2 nM).

#### Efeitos farmacodinâmicos

Após o tratamento com adalimumab em doentes com artrite reumatoide observou-se uma rápida descida dos níveis de marcadores de inflamação de fase aguda (proteína C reativa (PCR) e da velocidade de sedimentação eritrocitária (VS)) e das citocinas séricas (IL-6) relativamente aos valores basais. Na sequência de administração de adalimumab verificou-se igualmente descida dos níveis séricos das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-3) que produzem remodelação tissular responsável pela destruição da cartilagem. Nos doentes tratados com adalimumab observa-se geralmente melhoria dos sinais hematológicos de inflamação crónica.

Em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, doença de Crohn, colite ulcerosa e hidradenite supurativa, foi também observada uma diminuição rápida nos níveis de PCR após tratamento com adalimumab. Em doentes com doença de Crohn, foi observada uma redução do número de células expressando marcadores inflamatórios no cólon incluindo uma redução significativa da expressão de TNF $\alpha$ . Estudos endoscópicos da mucosa intestinal mostraram evidência de cicatrização da mucosa, em doentes tratados com adalimumab.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Artrite reumatoide*

Adalimumab foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab foram avaliadas em cinco estudos com

distribuição aleatória, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses.

O estudo AR I avaliou 271 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com idade  $\geq 18$  anos, em que uma terapêutica com pelo menos um medicamento antirreumático modificador da doença não foi bem sucedida, em que a eficácia de metotrexato em doses semanais de 12,5 a 25 mg (10 mg em caso de intolerância ao metotrexato) foi insuficiente e em que a dose semanal de metotrexato de 10 a 25 mg permaneceu constante. Foram administradas doses de 20, 40 ou 80 mg de adalimumab ou placebo em semanas alternadas durante 24 semanas.

O estudo AR II avaliou 544 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade  $\geq 18$  anos e em que uma terapêutica com pelo menos um medicamento antireumático modificador da doença não foi bem sucedida. Foram administradas doses de 20 ou 40 mg de adalimumab por injeção subcutânea em semanas alternadas, com placebo em semanas alternadas ou semanalmente durante 26 semanas; o placebo foi administrado todas as semanas durante idêntico período. Não foi permitida a utilização de quaisquer outros medicamentos antirreumáticos modificadores da doença.

O estudo AR III avaliou 619 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com idade  $\geq 18$  anos, e que tiveram uma resposta não eficaz ao metotrexato nas doses de 12,5 a 25 mg, ou que tinham sido intolerantes a 10 mg de metotrexato administrado semanalmente. Participaram neste estudo três grupos. O primeiro grupo recebeu injeções semanais de placebo durante 52 semanas. O segundo grupo recebeu semanalmente 20 mg de adalimumab durante 52 semanas. O terceiro grupo recebeu 40 mg de adalimumab em semanas alternadas com injeções de placebo em semanas alternadas. Após completarem as primeiras 52 semanas de tratamento, 457 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab/MTX em semanas alternadas até 10 anos.

O estudo AR IV avaliou principalmente a segurança em 636 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade  $\geq 18$  anos. Este estudo permitia a inclusão de doentes sem terapêutica prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença ou que continuaram o tratamento reumatológico preexistente desde que o mesmo se tivesse mantido estável durante um período mínimo de 28 dias. Estes tratamentos incluíram metotrexato, neflunomide, hidroxicloroquina, sulfasalazina e/ou sais de ouro. Os doentes foram aleatorizados para tratamento com 40 mg de adalimumab ou placebo em semanas alternadas durante 24 semanas.

O estudo AR V avaliou 799 doentes não tratados previamente com metotrexato, doentes adultos com artrite reumatoide precoce ativa moderada a grave (doença com uma duração média inferior a 9 meses). Este estudo avaliou em 104 semanas, a eficácia da associação terapêutica adalimumab 40 mg em semanas alternadas/metotrexato, adalimumab 40 mg em semanas alternadas em monoterapia e metotrexato em monoterapia na redução de sinais e sintomas e na redução da taxa de progressão da lesão das articulações em doentes com artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

O parâmetro de avaliação final primário dos estudos AR I, II e III e o parâmetro de avaliação final secundário do estudo AR IV consistiam na percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 20 na semana 24 ou 26. O parâmetro de avaliação final primário do estudo AR V consistiu na percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 50 na semana 52. Os estudos AR III e V tinham um parâmetro de avaliação final primária adicional na semana 52, nomeadamente atraso na progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um parâmetro de avaliação de alterações na qualidade de vida.

### Resposta ACR

A percentagem de doentes tratados com adalimumab que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 foi consistente em todos os estudos AR I, II e III. Na tabela 6, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.



**Tabela 6. Respostas ACR nos ensaios controlados com placebo (percentagem de doentes)**

Resposta	Estudo AR I <sup>a**</sup>		Estudo AR II <sup>a**</sup>		Estudo AR III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Estudo AR I na semana 24, estudo AR II na semana 26 e estudo AR III nas semanas 24 e 52

<sup>b</sup> 40 mg de adalimumab administrados em semanas alternadas

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

\*\* p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

Nos estudos AR I-IV, todos os componentes individuais dos critérios de resposta ACR (número de articulações com edema e hipersensibilidade, avaliação pelo médico e pelo doente da atividade da doença e da dor, pontuação do índice de incapacidade (HAQ) e valores PCR (mg/dl)) registaram melhoria nas semanas 24 ou 26 relativamente ao placebo. No estudo AR III, estas melhorias mantiveram-se durante 52 semanas.

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a maioria dos doentes que foram respondedores ACR mantiveram a resposta quando acompanhados até 10 anos. Dos 207 doentes que foram randomizados com adalimumab 40 mg em semanas alternadas, 114 doentes continuaram com adalimumab 40 mg, em semanas alternadas, durante 5 anos. Entre estes, 86 doentes (75,4%) obtiveram uma resposta ACR 20; 72 doentes (63,2%) obtiveram uma resposta ACR 50; e 41 doentes (36%) obtiveram uma resposta ACR 70. Dos 207 doentes, 81 doentes continuaram com adalimumab 40 mg, em semanas alternadas, durante 10 anos. Entre estes, 64 doentes (79,0%) obtiveram uma resposta ACR 20; 56 doentes (69,1%) obtiveram uma resposta ACR 50; e 43 doentes (53,1%) obtiveram uma resposta ACR 70.

No estudo AR IV, a resposta ACR 20 dos doentes tratados com adalimumab em associação com cuidados padrão foi superior à registada nos doentes tratados com placebo em associação com cuidados padrão, sendo a diferença estatisticamente significativa (p < 0,001).

Nos estudos AR I-IV, os doentes tratados com adalimumab atingiram logo após uma a duas semanas a seguir ao início do tratamento, respostas ACR 20 e 50 estatisticamente significativas em relação ao placebo.

No estudo AR V em doentes com artrite reumatoide precoce não tratados previamente com metotrexato, a associação terapêutica adalimumab e metotrexato originou respostas ACR mais rápidas e significativamente superiores do que metotrexato e adalimumab em monoterapia na semana 52, sendo as respostas mantidas até à semana 104 (ver tabela 7).

**Tabela 7. Respostas ACR no estudo AR V (percentagem de doentes)**

Resposta	MTX N = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab /MTX n = 268	valor-p <sup>a</sup>	valor-p <sup>b</sup>	valor-p <sup>c</sup>
ACR 20						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Semana 104	56,0%	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%	< 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

<sup>a</sup> valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U

<sup>b</sup> valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U

<sup>c</sup> valores-p comparativos emparelhados de adalimumab e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, as percentagens de resposta ACR foram mantidas quando acompanhados até 10 anos. Dos 542 doentes que foram aleatorizados com adalimumab 40 mg em semanas alternadas, 170 doentes continuaram com adalimumab 40 mg em semanas alternadas durante 10 anos. Entre estes, 154 doentes (90,6%) atingiram respostas ACR 20; 127 doentes (74,7%) atingiram respostas ACR 50; e 102 doentes (60,0%) atingiram respostas ACR 70.

Na semana 52, 42,9% dos doentes tratados com a associação terapêutica adalimumab/metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 < 2,6) comparativamente com 20,6% dos doentes tratados com metotrexato em monoterapia e 23,4% dos doentes tratados com adalimumab em monoterapia. Em doentes recentemente diagnosticados com artrite reumatoide moderada a grave, a associação terapêutica adalimumab/metotrexato foi clinicamente e estatisticamente superior para o metotrexato ( $p < 0,001$ ) e adalimumab em monoterapia ( $p < 0,001$ ) originando uma redução da atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ( $p = 0,447$ ).

### Resposta radiológica

No estudo AR III, em que os doentes tratados com adalimumab tinham uma duração média de artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp (TSS) modificada e respetivos componentes, escala de erosão e escala do estreitamento do espaço articular. Doentes tratados com adalimumab/metotrexato demonstraram uma progressão radiológica significativamente menor do que os doentes tratados apenas com metotrexato aos 6 e 12 meses (ver tabela 8).

Na extensão de fase aberta do estudo RA III a redução da taxa de progressão da lesão estrutural manteve-se por 8 e 10 anos num subgrupo de doentes. Aos 8 anos, 81 dos 207 doentes originalmente tratados com 40 mg de adalimumab em semanas alternadas, foram avaliados radiologicamente. Entre estes, 48 doentes não mostraram progressão da lesão estrutural definida por uma alteração desde o início do estudo de 0,5 ou menos na mTSS. Aos 10 anos, 79 dos 207 doentes inicialmente tratados com adalimumab 40 mg, em semanas alternadas foram avaliados radiologicamente. Entre estes, 40 doentes não apresentaram progressão da lesão estrutural, definida por uma alteração desde o início do estudo de 0,5 ou menos na mTSS.

**Tabela 8. Alteração média radiológica durante 12 meses no estudo AR III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab /MTX 40 mg em semanas alternadas	Placebo/MTX- adalimumab /MTX (95% Intervalo de confiança <sup>b</sup> )	valor-p
Escala Total de Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Escala de Erosão	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Escala de JSN <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotrexato

<sup>b</sup> Intervalo de confiança de 95% para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e adalimumab

<sup>c</sup> Com base em análise estatística

<sup>d</sup> Estreitamento do Espaço Articular

No estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver tabela 9).

**Tabela 9. Alteração média radiológica durante a semana 52 no estudo AR V**

	MTX n = 257 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab n = 274 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab/M TX n = 268 (95% intervalo de confiança)	valor-p <sup>a</sup>	valor-p <sup>b</sup>	valor-p <sup>c</sup>
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala 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
Escala de JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U

<sup>b</sup> valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U

<sup>c</sup> valores-p comparativos emparelhados de adalimumab e metotrexato em monoterapias usando o teste de Mann-Whitney U

Após 52 e 104 semanas de tratamento, a percentagem de doentes sem progressão (alteração desde o início do estudo na Escala Total de Sharp modificada  $\leq 0,5$ ) foi significativamente superior na associação terapêutica adalimumab/metotrexato (63,8% e 61,2% respetivamente) comparada com metotrexato em monoterapia (37,4% e 33,5% respetivamente,  $p < 0,001$ ) e com adalimumab em monoterapia (50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$  respetivamente).

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, a alteração média desde o início do estudo ao ano 10 na Escala Total de Sharp modificada foi de 10,8; 9,2 e 3,9 em doentes originalmente aleatorizados com metotrexato em monoterapia, adalimumab em monoterapia e associação terapêutica adalimumab/metotrexato, respetivamente. As proporções correspondentes de doentes sem progressão radiológica foram 31,3%, 23,7% e 36,7% respetivamente.

### Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ - *Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no estudo AR III, este índice correspondeu a um parâmetro de avaliação final primário pré-especificado na semana 52. Todas as doses/regimes posológicos de adalimumab utilizados nos quatro estudos associaram-se a melhorias do índice de incapacidade do HAQ desde o início do estudo até ao Mês 6, superiores às registadas com placebo,

sendo a diferença estatisticamente significativa; no estudo AR III, foram comprovadas as mesmas melhorias na semana 52. Os resultados do *Short Form Health Survey* (SF 36) relativos a todas as doses/regimes posológicos de adalimumab nos quatro estudos confirmam esta informação, sendo as diferenças nas pontuações do resumo dos componentes físicos (PCS) bem como nas pontuações atribuídas à dor e domínio da vitalidade estatisticamente significativas com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da fadiga, determinada com base numa avaliação funcional das pontuações atribuídas à terapêutica da doença crónica (FACIT) nos três estudos em que este parâmetro foi avaliado (estudos AR I, III, IV).

No estudo AR III, a maioria dos doentes que atingiram a melhoria na função física e tratamento continuado mantiveram melhoria durante a semana 520 (120 meses) do tratamento de fase aberta. A melhoria da qualidade de vida foi avaliada até à semana 156 (36 meses) e a melhoria foi mantida durante este período de tempo.

No estudo AR V, a associação terapêutica adalimumab/metotrexato demonstrou uma grande melhoria no índice de incapacidade HAQ e no componente físico do SF 36 ( $p < 0,001$ ) comparativamente com metotrexato e adalimumab em monoterapia na semana 52, as quais foram mantidas durante a semana 104. Entre os 250 doentes que completaram a extensão de fase aberta do estudo, as melhorias na função física foram mantidas ao longo dos 10 anos de tratamento.

#### *Artrite idiopática juvenil (AIJ)*

#### *Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)*

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

#### AIJp I

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, paralelo, em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos, tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica com MTX ou que haviam abandonado o MTX pelo menos duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de AINES e ou prednisona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI todos os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> até um máximo de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, durante 16 semanas. A distribuição dos doentes por idade e a dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na tabela 10.

**Tabela 10. Distribuição dos doentes por idade e dose de adalimumab recebida durante a fase OL LI**

Grupo etário	Número de doentes na avaliação basal n (%)	Dose mínima, média e máxima
4 a 7 anos	31 (18,1)	10, 20 e 25 mg
8 a 12 anos	71 (41,5)	20, 25 e 40 mg
13 a 17 anos	69 (40,4)	25, 40 e 40 mg

Os doentes com uma resposta Pediátrica ACR 30 à semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase duplamente cego (DB) e receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de adalimumab até um máximo de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, por mais 32 semanas ou até agravamento da doença. Os critérios de agravamento da doença foram definidos como um agravamento  $\geq 30\%$  na avaliação basal em  $\geq 3$  de 6 critérios principais do ACR pediátrico,  $\geq 2$  articulações ativas e melhoria  $> 30\%$  em não mais de 1 em 6

critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão da fase aberta.

**Tabela 11. Respostas pediátricas ACR 30 no estudo AIJ**

Estratificação	MTX		Sem MTX	
<b>Fase</b>				
OL-LI à semana 16				
Resposta Pediátrica ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resposta à eficácia				
Duplamente cego à semana 32	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Agravamento da doença no final das 32 semanas <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Tempo médio para agravamento da doença	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

<sup>a</sup> Respostas Pediátrica ACR 30/50/70 à semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo

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

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

Entre os doentes que responderam à semana 16 (n = 144), as respostas Pediátricas ACR 30/50/70/90 foram mantidas até seis anos na fase OLE nos doentes que receberam adalimumab durante o estudo. Um total de 19 doentes, dos quais 11 do grupo etário de base 4-12 e 8 do grupo etário de referência de 13 a 17 anos, foram tratados durante 6 anos ou mais.

As respostas globais foram geralmente melhores e poucos doentes desenvolveram anticorpos quando tratados com a associação de adalimumab e MTX, comparativamente com adalimumab em monoterapia. Considerando estes resultados, adalimumab é recomendado para utilização em associação com MTX e para utilização em monoterapia, em doentes para os quais a utilização de MTX não é apropriada (ver secção 4.2).

## AIJp II

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico aberto em 32 crianças (com 2 e menos de 4 anos ou com 4 ou mais 4 anos de idade e com peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa moderada a grave. Os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea durante cerca de 24 semanas. Durante o estudo a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticoides ou AINEs.

À semana 12 e 24 a resposta pediátrica ACR 30 (ACR Ped 30) foi de 93,5% e 90,0% respetivamente com base na abordagem de dados observados. A proporção de doentes com resposta ACR Ped 50/70/90 à semana 12 e 24 foi de 90,3%, 61,3%, 38,7% e 83,3%, 73,3%, 36,7% respetivamente. Entre os doentes que responderam à semana 24 (n = 27 dos 30 doentes), a resposta ACR Ped 30 manteve-se durante um período de 60 semanas na fase OLE em doentes que receberam adalimumab durante este período de tempo. Foram tratados um total de 20 doentes, durante 60 semanas ou mais.

### Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (BSA) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em

semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla-ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal BSA de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devido a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e / ou dor à palpação, a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6% (variação percentual média -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab, comparativamente com -11,6% (variação percentual média -50,0%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto (OL) até à semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número com locais de entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas Pediátricas ACR 50, e respostas Pediátricas ACR 70.

### *Espondilartrite axial*

#### Espondilite anquilosante (EA)

Adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado em dois estudos aleatórios, em dupla ocultação, controlados com placebo durante 24 semanas em 393 doentes com espondilite anquilosante (EA) ativa (valores médios basais da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] foi 6,3 em todos os grupos) que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional. Setenta e nove doentes (20,1%) foram tratados concomitantemente com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e 37 doentes (9,4%) com glucocorticoides. Após o período de dupla ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 28 semanas. Os doentes (n = 215, 54,7%) que não atingiram ASAS 20 nas semanas 12, ou 16 ou 20 receberam 40 mg de adalimumab por via subcutânea em semanas alternadas em resgate precoce de fase aberta e foram considerados subsequentemente como não respondedores na análise estatística de dupla ocultação.

No estudo mais amplo EA I, envolvendo 315 doentes, os resultados mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante em doentes tratados com adalimumab comparativamente com os doentes tratados com placebo. Observou-se uma primeira resposta significativa na semana 2 que se manteve durante as 24 semanas (tabela 12).

**Tabela 12. Resultados de eficácia num estudo controlado com placebo na espondilite anquilosante - estudo I redução de sinais e sintomas**

<b>Resposta</b>	<b>Placebo N = 107</b>	<b>Adalimumab N = 208</b>
ASAS <sup>a</sup> 20		
Semana 2	16%	42%***
Semana 12	21%	58%***
Semana 24	19%	51%***
ASAS 50		
Semana 2	3%	16%***
Semana 12	10%	38%***
Semana 24	11%	35%***
ASAS 70		
Semana 2	0%	7%**
Semana 12	5%	23%***
Semana 24	8%	24%***

<b>Resposta</b>	<b>Placebo N = 107</b>	<b>Adalimumab N = 208</b>
BASDAI <sup>b</sup> 50		
Semana 2	4%	20%***
Semana 12	16%	45%***
Semana 24	15%	42%***

\*\*\*, \*\* Estatisticamente significativa p < 0,001, < 0,01 para todas as comparações entre adalimumab e placebo nas semanas 2, 12 e 24

<sup>a</sup> Avaliação da espondilite anquilosante

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Os doentes tratados com adalimumab apresentaram uma melhoria significativamente superior na semana 12 a qual foi mantida até à semana 24, no SF36 e no Questionário de Qualidade de Vida da Espondilite Anquilosante (ASQoL).

Observaram-se resultados similares (nem todos estatisticamente significativos) num estudo aleatório mais pequeno, em dupla ocultação, controlado com placebo, EA II envolvendo 82 doentes adultos com espondilite anquilosante ativa.

#### Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação controlados com placebo, em doentes com espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA (EAX-nr). O estudo I na EAX-nr avaliou doentes com EAX-nr ativa. O estudo II na EAX-nr consistiu num estudo de descontinuação do tratamento em doentes com EAX-nr ativa que atingiram remissão durante a fase aberta do tratamento com adalimumab.

#### Estudo I na EAX-nr

No estudo I na EAX-nr, adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, durante 12 semanas em 185 doentes com EAX-nr ativa (os valores médios basais da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] foram 6,4 nos doentes tratados com adalimumab e 6,5 nos doentes que receberam placebo), que tiveram uma resposta inadequada, ou uma intolerância a  $\geq 1$  AINEs, ou uma contra-indicação aos AINEs.

Trinta e três doentes (18%) foram tratados concomitantemente com medicamentos antireumáticos modificadores da doença e 146 (79%) com AINEs aquando da avaliação basal. Após o período de dupla-ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 144 semanas. Os resultados na semana 12, mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da EAX-nr ativa em doentes tratados com adalimumab, comparativamente com doentes tratados com placebo (tabela 13).

**Tabela 13. Resultados de eficácia no Estudo I controlado com placebo na EAX-nr**

<b>Dupla-Ocultação Resposta na Semana 12</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissão Parcial	5%	16%*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35%**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS Doença Inativa	4%	24%***

<b>Dupla-Ocultação Resposta na Semana 12</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
PCR-as <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> RMN Articulações sacroilíacas <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Coluna Vertebral <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> *Assessment of SpondyloArthritis international Society*

<sup>b</sup> *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

<sup>c</sup> *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

<sup>d</sup> valores médios da avaliação inicial

<sup>e</sup> n = 91 placebo e n = 87 adalimumab

<sup>f</sup> Proteína C Reativa de alta sensibilidade (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 placebo e n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

<sup>i</sup> n = 84 placebo e adalimumab

<sup>j</sup> n = 82 placebo e n = 85 adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* Estatisticamente significativa p < 0,001, < 0,01, e < 0,05, respetivamente, para todas as comparações entre adalimumab e placebo

Num estudo de extensão de fase aberta, a melhoria nos sinais e sintomas foi mantida em doentes em tratamento com adalimumab até à semana 156.

### Inibição da inflamação

Melhoria significativa dos sinais da inflamação avaliados pela PCR-as e ressonância magnética das duas articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, mantida em doentes tratados com adalimumab até à semana 156 e semana 104, respetivamente.

### Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando os questionários HAQ-S e SF-36. Adalimumab demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação total do HAQ-S e na Pontuação do Componente Físico (PCF) do SF-36, desde a avaliação inicial até à semana 12 comparativamente com o placebo. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde e função física foi mantida durante o estudo de extensão de fase aberta até à semana 156.

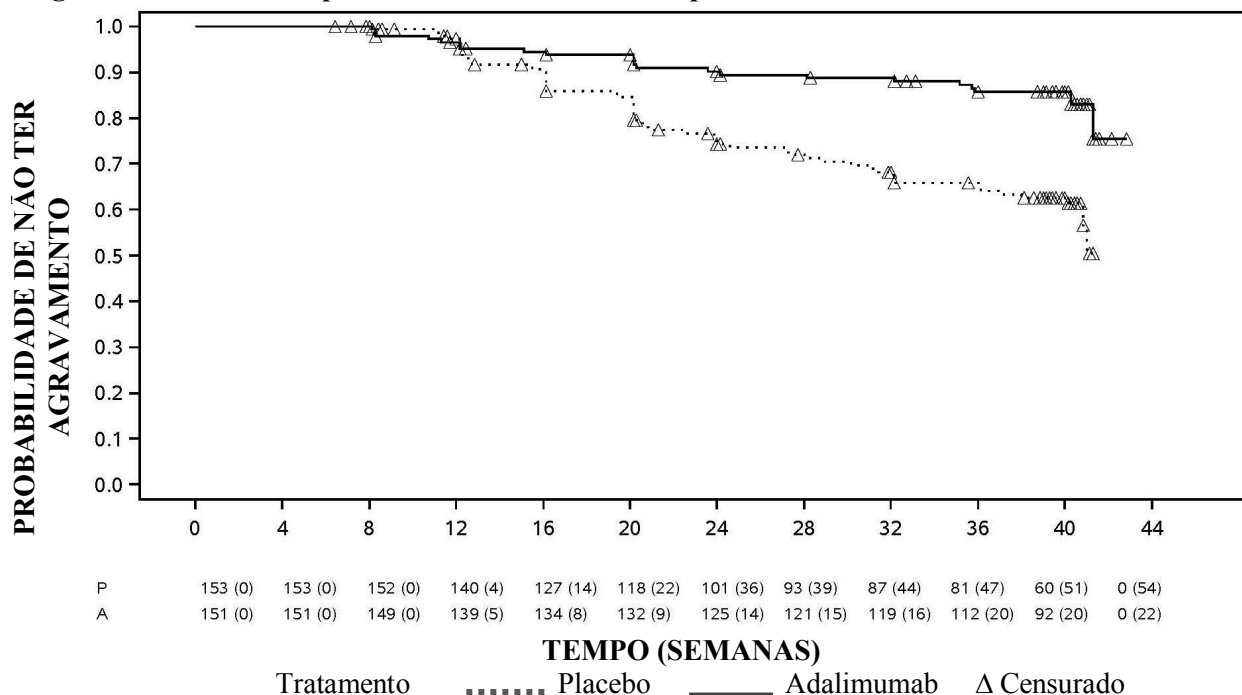
### Estudo II na EAx-nr

673 doentes com EAx-nr ativa (o valor médio inicial da atividade da doença [BASDAI] foram 7,0), que tiveram uma resposta inadequada a  $\geq 2$  AINEs, ou uma intolerância ou uma contra-indicação aos AINEs, foram incluídos no período de fase aberta do estudo II na EAx-nr, receberam adalimumab 40 mg em semanas alternadas durante 28 semanas. Estes doentes apresentaram também evidência objetiva de inflamação nas articulações sacroilíacas ou da coluna vertebral por Ressonância Magnética (RMN) ou PCR-as elevada. Os doentes que alcançaram uma remissão sustentada durante pelo menos 12 semanas (N = 305) (ASDAS < 1,3 nas semanas 16, 20, 24 e 28) durante o período de fase aberta, foram então aleatorizados para continuarem o tratamento com adalimumab 40 mg em semanas alternadas (N = 152) ou receberem placebo (N = 153) durante um período adicional de 40 semanas em dupla ocultação controlado com placebo (duração total do estudo 68 semanas). Os indivíduos que tiveram um agravamento durante o período em dupla ocultação receberam adalimumab 40 mg em semanas alternadas, como terapêutica de emergência, durante pelo menos 12 semanas.

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes sem agravamento à semana 68 do estudo. O agravamento foi definido como ASDAS  $\geq 2,1$  em duas visitas consecutivas com quatro semanas de intervalo. Uma maior proporção de doentes tratados com adalimumab não apresentou agravamento da doença durante o período com dupla ocultação, quando comparados com os doentes que receberam placebo (70,4% vs. 47,1%, p<0,001) (Figura 1).



**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o Tempo até recidiva no Estudo II na EAx-nr**



Nota: P = Placebo (Número em Risco (recidiva)); A = Adalimumab (Número em Risco (recidiva)).

Entre os 68 doentes que apresentaram recidiva no grupo alocado para descontinuação do tratamento, 65 completaram as 12 semanas de tratamento de emergência com adalimumab, dos quais 37 (56,9%) recuperaram a remissão (ASDAS < 1,3) após 12 semanas do reinício do tratamento em fase aberta.

À semana 68, os doentes que receberam tratamento contínuo com adalimumab apresentaram uma melhoria superior dos sinais e sintomas da EAx não-radiográfica ativa estatisticamente significativa comparativamente com os doentes alocados à descontinuação do tratamento durante o período em dupla ocultação do estudo (tabela 14).

**Tabela 14. Resposta de Eficácia no Período Controlado com Placebo no Estudo II na EAx-nr**

Dupla-Ocultação Resposta à Semana 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8%	65,8%***
ASAS <sup>a</sup> Remissão Parcial	26,8%	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> Doença Inativa	33,3%	57,2%***
Agravamento Parcial <sup>d</sup>	64,1%	40,8%***

<sup>a</sup> *Assessment of SpondyloArthritis international Society.*

<sup>b</sup> A avaliação inicial é definida como a avaliação inicial em fase aberta quando os doentes têm doença ativa.

<sup>c</sup> *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.*

<sup>d</sup> O agravamento parcial é definido como ASDAS ≥ 1,3 mas < 2,1 em 2 visitas consecutivas.

\*\*\*, \*\* Estatisticamente significativo p < 0,001 e < 0,01, respetivamente, para todas as comparações entre adalimumab e placebo.

### Artrite psoriática

Adalimumab, 40 mg em semanas alternadas, foi estudado em doentes com artrite psoriática ativa moderada a grave em dois estudos controlados com placebo, estudos APs I e II. No estudo APs I com 24 semanas de duração, foram tratados 313 doentes adultos que apresentaram uma resposta inadequada

a uma terapêutica anti-inflamatória não esteroide e destes, aproximadamente 50% tinham sido tratados com metotrexato. No estudo APs II com 12 semanas de duração, foram tratados 100 doentes que apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica com DMARD. Após conclusão dos dois estudos, adalimumab 40 mg foi administrado em semanas alternadas em 383 doentes envolvidos num estudo de extensão de fase aberta.

Não há evidência suficiente da eficácia de adalimumab em doentes com artropatia psoriática de tipo espondilite anquilosante devido ao pequeno número de doentes estudados.

**Tabela 15. Respostas ACR nos ensaios controlados com placebo em doentes com artrite psoriática (percentagem de doentes)**

Resposta	Estudo APs I		Estudo APs II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Semana 12	14%	58%***	16%	39%*
Semana 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Semana 12	4%	36%***	2%	25%***
Semana 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Semana 12	1%	20%***	0%	14%*
Semana 24	1%	23%***	N/A	N/A

\*\*\* p < 0,001 para todas as comparações entre adalimumab e placebo

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

N/A não aplicável

A resposta ACR no estudo APs I foi similar com e sem terapêutica concomitante de metotrexato. As respostas ACR foram mantidas no estudo de extensão de fase aberta, por mais 136 semanas.

Nos estudos na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias das mãos, punhos e pés na avaliação basal e na semana 24, durante a fase de dupla ocultação quando os doentes receberam adalimumab ou placebo e na semana 48 quando todos os doentes foram incluídos no estudo aberto de adalimumab. Foi utilizada a Escala Total de Sharp modificada (mTSS), que incluiu articulações interfalângicas distais (não idêntica à TSS utilizada na artrite reumatoide).

O tratamento com adalimumab reduziu a taxa de progressão das lesões articulares periféricas, quando comparado com o tratamento com placebo, medido pela alteração da avaliação basal no mTSS (média ± DP) de 0,8 ± 2,5 no grupo placebo (à semana 24) comparativamente a 0,0 ± 1,9 (p < 0,001) no grupo adalimumab (à semana 48).

Nos doentes tratados com adalimumab sem progressão radiográfica desde a avaliação basal à semana 48 (n = 102), 84% continuaram a mostrar não progressão radiográfica durante 144 semanas de tratamento. Os doentes tratados com adalimumab demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na função física avaliada por HAQ e por *Short Form Health Survey* (SF 36) comparativamente ao placebo à semana 24. A melhoria da função física continuou durante a extensão de fase aberta até à semana 136.

### *Psoríase*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos randomizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase crónica em placas (BSA ≥ 10% e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 ou ≥ 10), que foram candidatas a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. 73% dos doentes envolvidos nos estudos I e II da Psoríase, receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e a eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo

randomizado em dupla ocultação (estudo III na psoríase) em doentes adultos com psoríase crónica em placas moderada a grave com psoríase palmar e/ou plantar concomitante, que foram candidatos a uma terapêutica sistémica.

O estudo I na psoríase (REVEAL) avaliou 1.212 doentes em três períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab numa dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Os doentes que atingiram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhoria de pelo menos 75% no PASI em relação à avaliação basal), após 16 semanas de terapêutica, entraram no período B e receberam 40 mg de adalimumab em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta  $\geq$  PASI 75 à semana 33 e foram originalmente randomizados para uma terapêutica ativa no Período A, foram de novo randomizados no período C para receberem 40 mg de adalimumab em semanas alternadas ou placebo, por um período adicional de 19 semanas. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 18,9 e o *Physician's Global Assessment* (PGA) foi classificado entre “moderada” (53% dos doentes incluídos) a “grave” (41%) a “muito grave” (6%).

O estudo II na Psoríase (CHAMPION) comparou a eficácia e segurança de adalimumab versus metotrexato e placebo em 271 doentes. Os doentes receberam placebo, numa dose inicial de 7,5 mg de MTX com um aumento de dose à semana 12, com uma dose máxima de 25 mg ou uma dose inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial), durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação de adalimumab e MTX para além de 16 semanas de terapêutica. Os doentes tratados com MTX que atingiram uma resposta  $\geq$  PASI 50 na semana 8 e/ou 12, não receberam mais aumentos de dose. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 19,7 e o PGA foi classificado entre “ligeira” (< 1%) a “moderada” (48%) a “grave” (46%) a “muito grave” (6%).

Os doentes que participaram em todos os estudos de Fase 2 e Fase 3 na psoríase, foram elegíveis para inclusão num ensaio de extensão de fase aberta, no qual adalimumab foi administrado durante, pelo menos, 108 semanas adicionais.

Nos estudos I e II na Psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, desde a avaliação basal, à semana 16 (ver tabelas 16 e 17).

**Tabela 16. Estudo I na psoríase (REVEAL) resultados de eficácia às 16 semanas**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 814 n (%)</b>
<b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Limpo/mínimo</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI75 calculada como uma taxa ajustada

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab *versus* placebo

**Tabela 17. Estudo II na psoríase (CHAMPION) resultados de eficácia às 16 semanas**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg em</b> <b>semanas alternadas</b> N = 108 n (%)
<b>≥ PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: Limpo/mínimo</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab *versus* placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab *versus* metotrexato

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab *versus* placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab *versus* metotrexato

No estudo I na psoríase, 28% dos doentes que tiveram resposta PASI 75 e que foram de novo randomizados com placebo à semana 33, comparativamente a 5% dos que continuaram adalimumab, p < 0,001, atingiram “perda de resposta adequada” (pontuação PASI após a semana 33 e ou antes da semana 52 que resultou numa resposta < PASI 50 em relação à avaliação basal, com um mínimo de 6-pontos de aumento na pontuação PASI em relação à semana 33). Dos doentes que não tiveram uma resposta adequada após uma nova randomização com placebo e que depois foram envolvidos em ensaios de extensão de fase aberta, 38% (25/66) e 55% (36/66) recuperaram resposta PASI 75 após 12 e 24 semanas do novo tratamento, respetivamente.

Um total de 233 doentes que tiveram uma resposta PASI 75 à semana 16 e à semana 33, receberam tratamento contínuo com adalimumab no estudo I na psoríase, durante 52 semanas, e continuaram com adalimumab no ensaio de extensão de fase aberta. A taxa de resposta PASI 75 e PGA “limpo” ou “mínimo” nestes doentes foi de 74,7% e 59,0% respetivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas). Numa análise em que todos os doentes que abandonaram o estudo, devido a acontecimentos adversos ou por falta de eficácia, ou por escalonamento de dose, foram considerados não-respondedores, as taxas de resposta PASI 75 e PGA “limpo” ou “mínimo” nestes doentes foram de 69,6% e 55,7% respetivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas).

Um total de 347 doentes respondedores estáveis, participaram numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento, no estudo de extensão de fase aberta. Durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reaparecem, com um tempo médio de recidiva (diminuição para um PGA “moderado” ou “pior”) de aproximadamente 5 meses. Nenhum destes doentes apresentaram efeito *rebound* durante o período de suspensão. Um total de 76,5% (218/285) dos doentes que entraram no período de novo tratamento apresentaram uma resposta de PGA “limpo” ou “mínimo”, após 16 semanas de novo tratamento, independentemente de recidiva durante a suspensão (69,1% [123/178] e 88,8% [95/107], para doentes que tiveram ou não recidiva durante o período de suspensão, respetivamente). Durante o novo tratamento, foi observado um perfil de segurança semelhante ao observado antes da suspensão.

Foram demonstradas melhorias significativas na semana 16 em relação à avaliação basal comparativamente com placebo (estudos I e II) e MTX (estudo II), no DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). No estudo I, foram também demonstradas melhorias nas pontuações das componentes física e mental do SF-36, comparativamente com placebo.

Num estudo de extensão de fase aberta, em doentes em que houve escalonamento da dose de 40 mg em semanas alternadas para 40 mg todas as semanas, devido a uma resposta PASI inferior a 50%, 26,4% (92/349) e 37,8% (132/349) dos doentes alcançaram uma resposta PASI 75 às semanas 12 e 24 respetivamente.

O estudo III na Psoríase (REACH) comparou a eficácia e a segurança de adalimumab *versus* placebo em 72 doentes com psoríase crónica em placas moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar. Os doentes receberam adalimumab numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas

(uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 16 semanas. Na semana 16, os doentes que receberam adalimumab apresentaram uma resposta de PGA “limpo” ou “quase limpo” nas mãos e/ou pés numa proporção superior, estatisticamente significativa, quando comparado com os doentes que receberam placebo (30,6% *versus* 4,3%, respetivamente [P = 0,014]).

O estudo IV na psoríase comparou a eficácia e a segurança de adalimumab *versus* placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam adalimumab numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguida de um tratamento em fase aberta com adalimumab durante mais 26 semanas. As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade Modificada da Psoríase Ungueal (mNAPSI), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) (ver tabela 18). Adalimumab demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo (BSA  $\geq$  10% (60% dos doentes) e BSA < 10% e  $\geq$  5% (40% dos doentes)).

**Tabela 18. Estudo IV na Psoríase, resultados de eficácia às 16, 26 e 52 semanas**

Objetivo	Semana 16		Semana 26		Semana 52
	Controlado por Placebo		Controlado por Placebo		Fase aberta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F limpo/mínimo e $\geq$ 2-índice de melhoria (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Alteração percentual na Avaliação Ungueal Total NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab *versus* placebo

Os doentes tratados com adalimumab revelaram melhorias estatisticamente significativas à semana 26 comparativamente com placebo, avaliadas pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

#### *Psoríase pediátrica em placas*

A eficácia do adalimumab foi avaliada num estudo randomizado em dupla ocultação, controlado, em 114 doentes pediátricos a partir dos 4 anos de idade, com psoríase crónica em placas grave (definida por PGA  $\geq$  4 ou envolvimento BSA > 20% ou envolvimento BSA > 10% com lesões muito espessas, ou PASI  $\geq$  20 ou  $\geq$  10 com envolvimento clinicamente relevantes facial, genital ou das mãos/pés), que não estavam controlados adequadamente com tratamento tópico e helioterapia ou fototerapia.

Os doentes receberam adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas (até ao máximo de 40 mg), 0,4 mg/kg em semanas alternadas (até ao máximo de 20 mg), ou metotrexato 0,1 – 0,4 mg/kg por semana (até ao máximo de 25 mg). Na semana 16, os doentes que receberam adalimumab 0,8 mg/kg apresentaram um maior número de respostas de eficácia positivas (p. ex. PASI 75), comparativamente com os doentes que receberam 0,4 mg/kg em semanas alternadas ou MTX.

**Tabela 19. Resultados de eficácia às 16 semanas na psoríase pediátrica em placas**

	<b>MTX<sup>a</sup></b> <b>N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/kg</b> <b>em semanas alternadas</b> <b>N = 38</b>
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpo/mínimo <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotrexato

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Os doentes que obtiveram PASI 75 e PGA limpo ou mínimo foram retirados do estudo até um período máximo de 36 semanas e monitorizados relativamente à perda de controlo da doença (i.e. agravamento de PGA em pelo menos 2 graus). Os doentes reiniciaram o tratamento com adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas, durante um período adicional de 16 semanas e as respostas observadas durante o novo tratamento foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação: resposta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 indivíduos) e PGA limpo ou mínimo de 52,6% (10 de 19 indivíduos).

No período do estudo em fase aberta, as respostas PASI 75 e PGA limpo ou mínimo foram mantidas durante um período adicional de 52 semanas e não revelaram quaisquer novas informações de segurança.

#### *Hidradenite supurativa*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos randomizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e num estudo de extensão de fase aberta, em doentes adultos com hidradenite supurativa (HS) moderada a grave, que eram intolerantes, contraindicados ou com uma resposta inadequada a pelo menos 3 meses de antibioterapia sistémica. Os doentes nos estudos HS-I e HS-II tinham doença em estadios de Hurley II ou III, com pelo menos 3 abscessos ou nódulos inflamatórios.

No estudo HS-I (PIONEER I) foram avaliados 307 doentes em 2 períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab, numa dose inicial de 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e 40 mg por semana, da semana 4 à semana 11. O uso concomitante de antibióticos não foi permitido durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, os doentes que receberam adalimumab no Período A foram re-randomizados no Período B para 1 de 3 grupos de tratamento (adalimumab 40 mg todas as semanas, adalimumab 40 mg em semanas alternadas, ou placebo da semana 12 à semana 35). Os doentes que foram randomizados para placebo no Período A, receberam adalimumab 40 mg todas as semanas no período B.

No estudo HS-II (PIONEER II) foram avaliados 326 doentes em 2 períodos de tratamento. No Período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab numa dose inicial de 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 e 40 mg por semana, da semana 4 à semana 11. 19,3% dos doentes continuaram antibioterapia oral durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, os doentes que receberam adalimumab no Período A foram re-randomizados no Período B para 1 de 3 grupos de tratamento (adalimumab 40 mg todas as semanas, adalimumab 40 mg em semanas alternadas, ou placebo da semana 12 à semana 35). Os doentes que foram randomizados para placebo no Período A, receberam placebo no período B.

Os doentes que participaram nos estudos HS-I e HS-II foram elegíveis para participação num estudo de extensão de fase aberta, no qual adalimumab 40 mg foi administrado todas as semanas. A exposição média em toda a população de adalimumab foi de 762 dias. Nos três estudos, os doentes usaram anti-séptico tópico de lavagem diária.

### Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fistulas drenantes foram avaliadas utilizando o índice *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; pelo menos 50% de redução na contagem do número total de abscessos e nódulos inflamatórios, sem aumento na contagem de abscessos e sem aumento de fistulas drenantes, relativamente ao valor inicial). A redução da dor na pele, relacionada com HS, foi avaliada utilizando uma escala numérica - *Numeric Rating Scale*, em doentes que participaram no estudo com uma pontuação inicial de 3 ou mais, numa escala de 11 pontos.

Na semana 12, uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com adalimumab *versus* placebo alcançaram o HiSCR. Na semana 12, no estudo HS-II, uma percentagem significativamente superior de doentes apresentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele, relacionada com HS (ver tabela 20). Os doentes tratados com adalimumab, apresentaram uma redução significativa do risco de agravamento da doença, durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

**Tabela 20. Resultados de eficácia às 12 semanas, estudos HS I e II**

	HS Estudo I		HS Estudo II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Semanalmente	Placebo	Adalimumab 40 mg Semanalmente
Hidradenite Supurativa Resposta Clínica (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% Redução da dor na pele <sup>b</sup>	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, adalimumab *versus* placebo

<sup>a</sup> Em todos os doentes randomizados

<sup>b</sup> Entre os doentes com a avaliação inicial da dor da pele, relacionada com HS ≥ 3, baseado na escala numérica - *Numeric Rating Scale* 0-10; 0 = sem dor na pele, 10 = dor muito intensa e acentuada na pele

O tratamento com adalimumab 40 mg todas as semanas, reduziu significativamente o risco de agravamento de abscessos e fistulas drenantes. Nos estudos HS-I e HS-II, nas primeiras 12 semanas, aproximadamente o dobro da percentagem de doentes do grupo do placebo, em comparação com os do grupo adalimumab, apresentaram agravamento de abscessos (23,0% *versus* 11,4%, respetivamente) e de fistulas drenantes (30,0% *versus* 13,9%, respetivamente).

Observaram-se melhorias significativas comparativamente ao placebo, desde o início até à semana 12, na qualidade de vida relacionada com a saúde da pele, avaliada pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; estudos HS-I e HS-II), na satisfação global do doente com o tratamento, avaliado pelo *Treatment Satisfaction Questionnaire* (QSTM; estudos HS-I e HS-II), e na saúde física, avaliada pela pontuação do SF-36 (estudo HS-I).

Nos doentes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à semana 12, a adalimumab 40 mg todas as semanas, a taxa de HiSCR à semana 36 foi superior nos doentes que continuaram com adalimumab semanal, comparativamente com os doentes nos quais a frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas, ou nos quais o tratamento foi suspenso (ver tabela 21).

**Tabela 21. Re-alocação de tratamento de adalimumab semanal à semana 12 - percentagem de doentes<sup>a</sup> que alcançaram HiSCR<sup>b</sup> às semanas 24 e 36**

	<b>Placebo (suspensão de tratamento) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg todas as semanas N = 70</b>
Semana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Semana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

<sup>a</sup> Doentes com pelo menos uma resposta parcial a adalimumab 40 mg todas as semanas, após 12 semanas de tratamento

<sup>b</sup> Aos doentes que apresentaram perda de resposta ou sem melhoria (de acordo com os critérios específicos do protocolo) foi solicitada a descontinuação dos estudos e foram considerados como não respondedores.

Entre os doentes que foram pelo menos respondedores parciais na semana 12, e que receberam o tratamento com adalimumab todas as semanas, em contínuo, a taxa HiSCR na semana 48 foi de 68,3% e na semana 96 foi de 65,1%. O tratamento a longo prazo com adalimumab 40 mg todas as semanas durante 96 semanas não revelou quaisquer novas informações de segurança.

Nos estudos HS-I e HS-II, nos doentes cujo tratamento com adalimumab foi suspenso na semana 12, a taxa de HiSCR, 12 semanas após a re-introdução de adalimumab 40 mg semanal, voltou a atingir níveis semelhantes aos observados antes da suspensão (56,0%).

#### *Doença de Crohn*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em mais de 1.500 doentes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) em estudos randomizados, em dupla ocultação, controlados com placebo. Foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de aminosalicilatos, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores e 80% dos doentes continuaram a receber pelo menos um destes medicamentos.

A indução da remissão clínica (definida como CDAI  $< 150$ ) foi avaliada em dois estudos, estudo DC I (CLASSIC I) e estudo DC II (GAIN). No estudo DC I, 299 doentes não tratados previamente com antagonistas-TNF foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento; placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab 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 DC II, 325 doentes que não responderam ou foram intolerantes ao infliximab foram randomizados para receber ou 160 mg de adalimumab na semana 0 e 80 mg na semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Foram excluídos do estudo os não respondedores primários, e assim, estes doentes não foram avaliados.

A manutenção da remissão clínica foi avaliada no estudo DC III (CHARM). No estudo DC III, 854 doentes receberam 80 mg em fase aberta na semana 0 e 40 mg na semana 2. Na semana 4, os doentes foram randomizados para 40 mg em semanas alternadas, 40 mg todas as semanas, ou placebo com uma duração total de 56 semanas. Doentes em resposta clínica (diminuição de CDAI  $\geq 70$ ) na semana 4 foram estratificados e analisados separadamente dos que não responderam clinicamente na semana 4. A redução de corticosteroides foi permitida após a semana 8.

As taxas de indução de remissão e de resposta são apresentadas na tabela 22 – estudo DC I e estudo DC II.



**Tabela 22. Indução da remissão e resposta clínica (percentagem de doentes)**

	Estudo DC I: Doentes não tratados previamente com Infiximab			Estudo DC II: Doentes tratados com Infiximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Semana 4					
Remissão clínica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Resposta clínica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Todos os valores-p são comparativos emparelhados entre adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Foram observadas taxas de remissão similares para 160/80 mg e 80/40 mg em dose de indução na semana 8 e os acontecimentos adversos foram mais frequentemente observados no grupo 160/80 mg.

No estudo DC III, na semana 4, 58% (499/854) dos doentes apresentaram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na semana 4, 48% foram previamente expostos a outros antagonistas-TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na tabela 23. Os resultados de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a antagonistas de TNF.

As cirurgias e as hospitalizações relacionadas com a doença foram, do ponto de vista estatístico, significativamente reduzidas com adalimumab quando comparadas com placebo, na semana 56.

**Tabela 23. Manutenção da remissão e resposta clínica (percentagem de doentes)**

	Placebo	40 mg adalimumab em semanas alternadas	40 mg adalimumab todas as semanas
<b>Semana 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remissão clínica	17%	40%*	47%*
Resposta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em > = 90 dias <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>Semana 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remissão clínica	12%	36%*	41%*
Resposta clínica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em > = 90 dias <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

\* p < 0,001 para adalimumab *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas

\*\* p < 0,02 para adalimumab *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas

<sup>a</sup> Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Entre os doentes que não responderam na semana 4, 43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na semana 12 comparativamente com 30% dos doentes em manutenção com placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na semana 4 beneficiam de uma terapêutica de manutenção continuada durante a semana 12. A terapêutica combinada para além das 12 semanas não resultou em significativamente mais respostas (ver secção 4.2).

117/276 doentes do estudo DC I e 272/777 doentes dos estudos DC II e III, medicados com adalimumab, foram seguidos pelo menos durante 3 anos em estudo aberto. 88 e 189 doentes, respetivamente, continuaram em remissão clínica. A resposta clínica (CR-100) foi mantida em 102 e 233 doentes, respetivamente.

#### Qualidade de vida

No estudo DC I e no estudo DC II observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na escala total do questionário da doença inflamatória intestinal específica da doença (IBDQ) na semana 4 em doentes randomizados para adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg comparativamente com placebo e foi também observado nas semanas 26 e 56 no estudo DC III entre os grupos de tratamento com adalimumab comparativamente com o grupo placebo.

#### *Doença de Crohn pediátrica*

Adalimumab foi avaliado num estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, desenhado para avaliar a eficácia e segurança do tratamento inicial e de manutenção, com doses dependentes do peso corporal (< 40 kg ou ≥ 40 kg), em 192 doentes pediátricos com idade compreendida entre os 6 e 17 anos de idade (inclusive), com doença de Crohn (DC) moderada a grave definida com índice de Atividade de Doença Pediátrica de Crohn (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)*) > 30. Doentes que não responderam a uma terapêutica convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomoduladores) na DC. Doentes que também deixaram de responder ou tornaram-se intolerantes ao infliximab.

Todos os doentes receberam terapêutica de indução em fase aberta com uma dose baseada no peso corporal basal: 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 para doentes ≥ 40 kg e 80 mg e 40 mg, respetivamente, para doentes < 40 kg.

Na semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme tabela 24.

**Tabela 24. Regime de manutenção**

<b>Peso Doente</b>	<b>Baixa dose</b>	<b>Dose padrão</b>
< 40 kg	10 mg em semanas alternadas	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	20 mg em semanas alternadas	40 mg em semanas alternadas

#### Resultados de eficácia

O objetivo primário do estudo foi a remissão clínica na semana 26, definida como escala PCDAI ≤ 10.

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na tabela 25. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentados na tabela 26.

**Tabela 25. Resposta e remissão clínica em estudo de DC Pediátrica (PCDAI)**

	<b>Dose Padrão 40/20 mg em semanas alternadas N = 93</b>	<b>Baixa Dose 20/10 mg em semanas alternadas N = 95</b>	<b>valor-p*</b>
<b>Semana 26</b>			
Remissão clínica	38,7%	28,4%	0,075
Resposta clínica	59,1%	48,4%	0,073
<b>Semana 52</b>			
Remissão clínica	33,3%	23,2%	0,100
Resposta clínica	41,9%	28,4%	0,038

\*p valor para comparação dose padrão *versus* baixa dose.

**Tabela 26. Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fistulas em estudo de DC Pediátrica**

	<b>Dose Padrão 40/20 mg em semanas alternadas</b>	<b>Baixa Dose 20/10 mg em semanas alternadas</b>	<b>valor-p<sup>1</sup></b>
<b>Descontinuação de corticosteroides</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Descontinuação de Imunomoduladores<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remissão das fistulas<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52,	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup>. valor-p para comparação dose padrão *versus* baixa dose.

<sup>2</sup>. Terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica.

<sup>3</sup>. definida como encerramento de todas as fistulas, que estavam a drenar no início do estudo, em pelo menos 2 visitas consecutivas após o início do estudo.

Foram observados aumentos estatisticamente significativos (melhoria) do Índice de Massa Corporal e da velocidade de crescimento em ambos os grupos de tratamento, desde o início do estudo até à semana 26 e 52.

Foram também observadas melhorias estatisticamente e clinicamente significativas nos parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III) em ambos os grupos de tratamento.

Cem (n = 100) doentes do estudo de DC Pediátrica continuaram num estudo a longo prazo de extensão de fase aberta. Após 5 anos de tratamento com adalimumab, 74,0% (37/50) dos 50 doentes que permaneceram no estudo continuaram em remissão clínica, e 92,0% (46/50) dos doentes mantiveram resposta clínica segundo a escala PCDAI.

### *Colite ulcerosa*

A segurança e eficácia de doses múltiplas de adalimumab foram avaliadas em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação Mayo de 6 a 12 com subpontuação endoscópica de 2 a 3) em estudos randomizados, com dupla ocultação e controlados com placebo.

No estudo UC-I, 390 doentes sem exposição prévia a antagonistas-TNF foram randomizados para receberem ou tratamento com placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab na semana 0, seguida de 80 mg na semana 2, ou 80 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 40 mg na semana 2. Ao fim

de 2 semanas, os doentes em ambos os braços de adalimumab receberam 40 mg em semanas alternadas. A remissão clínica (definida na pontuação Mayo  $\leq 2$  sem subpontuação  $> 1$ ) foi avaliada na semana 8.

No estudo UC-II, 248 doentes receberam 160 mg de adalimumab na semana 0, 80 mg na semana 2, seguida de 40 mg em semanas alternadas, e 246 doentes receberam placebo. Os resultados clínicos foram avaliados por indução da remissão na semana 8 e manutenção de remissão na semana 52.

Os doentes tratados com 160/80 mg de adalimumab *versus* placebo, atingiram a remissão clínica na semana 8, de forma estatisticamente significativa, apresentando percentagens mais elevadas no estudo UC-I (18% *versus* 9% respetivamente,  $p=0,031$ ) e no estudo UC-II (17% *versus* 9% respetivamente,  $p=0,019$ ). No estudo UC-II, entre os doentes que receberam adalimumab e que atingiram a remissão na semana 8, 21/41 (51%) atingiram a remissão na semana 52.

Os resultados da população global do estudo UC-II estão apresentados na tabela 27.

**Tabela 27. Resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa no estudo UC-II (percentagem de doentes)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas
Semana 52	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Resposta Clínica	18%	30%*
Remissão Clínica	9%	17%*
Cicatrização da Mucosa	15%	25%*
Remissão sem esteroides em $\geq 90$ dias <sup>a</sup>	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
Semana 8 e 52		
Resposta Sustentada	12%	24%**
Remissão Sustentada	4%	8%*
Cicatrização da Mucosa Sustentada	11%	19%*

Remissão Clínica na pontuação Mayo  $\leq 2$  sem subpontuação  $> 1$ ;

Diminuição da resposta clínica desde a linha de base da pontuação de Mayo  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$ , acompanhado de uma redução na subpontuação de hemorragia retal de  $\geq 1$  ou um resultado absoluto de hemorragia retal de 0 ou 1;

\*  $p < 0,05$  para adalimumab *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas;

\*\*  $p < 0,001$  para adalimumab *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas;

<sup>a</sup> Dos que receberam corticosteroides no início do estudo.

Dos doentes que demonstraram uma resposta à semana 8, 47% mantiveram a resposta, 29% estavam em remissão, 41% demonstraram cicatrização da mucosa e 20% demonstraram remissão livre de corticosteroides durante  $\geq 90$  dias na semana 52.

Aproximadamente 40% dos doentes incluídos no estudo UC-II não responderam à terapêutica prévia com o antagonista-TNF infliximab. A eficácia de adalimumab nestes doentes foi reduzida comparativamente com os doentes que não tiveram exposição prévia a tratamentos com antagonistas-TNF. Entre os doentes que não responderam à terapêutica prévia com antagonistas-TNF, a remissão na semana 52 foi atingida 3% no grupo placebo e 10% no adalimumab.

Os doentes que participaram nos estudos UC-I e UC-II tiveram a opção de serem envolvidos num estudo de extensão de fase aberta a longo prazo (UC III). Após terapêutica com adalimumab durante 3 anos, 75% dos doentes (301/402) continuaram em remissão clínica na pontuação parcial de Mayo.

#### Taxas de hospitalização

Ao longo de 52 semanas dos estudos UC-I e UC-II, foram observadas taxas inferiores de hospitalizações por todas as causas e hospitalizações relacionadas com a Colite Ulcerosa para o grupo

tratado com adalimumab em comparação com o grupo placebo. O número de hospitalizações por todas as causas no grupo tratado com adalimumab foi de 0,18 por doente por ano *versus* 0,26 por doente por ano no grupo placebo e os valores correspondentes para as hospitalizações relacionadas com a Colite Ulcerosa foram de 0,12 por doente ano *versus* 0,22 por doente ano.

### Qualidade de vida

No estudo UC-II, o tratamento com adalimumab demonstrou melhorias na pontuação do Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (QDII).

### Uveíte

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em doentes adultos com uveíte não infecciosa intermédia, posterior, e panuveíte, excluindo doentes com uveíte anterior isolada, em dois estudos randomizados, em dupla ocultação, controlados com placebo (UV I e II). Os doentes receberam placebo ou adalimumab numa dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Foram permitidas doses concomitantes estáveis de um imunossupressor não biológico.

O estudo UV I avaliou 217 doentes com uveíte ativa, apesar do tratamento com corticosteroides (prednisona oral numa dose de 10 a 60 mg/dia). Ao entrarem no estudo, todos os doentes receberam durante 2 semanas uma dose padrão de prednisolona 60 mg/dia, seguida de uma redução obrigatória, com descontinuação completa dos corticosteroides até à semana 15.

O estudo UV II avaliou 226 doentes com uveíte inativa, que requeriam tratamento crónico com corticosteroide (prednisona oral 10 a 35 mg/dia) no início do estudo, para controlo da doença. Subsequentemente, os doentes tiveram uma redução obrigatória, com descontinuação completa dos corticosteroides até à semana 19.

O objetivo primário de eficácia em ambos os estudos foi o “tempo até falha do tratamento”. A falha do tratamento foi definida por um resultado multi-componente baseado em lesões inflamatórias coriorretinianas e/ou lesões inflamatórias vasculares da retina, grau de células da câmara anterior (CA), grau de turvação vítrea (VH) e melhor acuidade visual corrigida (MAVC).

### Resposta Clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do risco de falha do tratamento em doentes tratados com adalimumab *versus* doentes que receberam placebo (ver tabela 28). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do adalimumab, na taxa de falha do tratamento *versus* placebo (ver figura 2).

**Tabela 28. Tempo até falha do tratamento nos estudos UV I e UV II**

Análise Tratamento	N	Falha N (%)	Tempo (Mediana) até Falha do Tratamento (meses)	TR <sup>a</sup>	IC 95% para TR <sup>a</sup>	Valor-p <sup>b</sup>
<b>Tempo até falha do tratamento na ou após a semana 6 no estudo UV I</b> Análise primária (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
<b>Tempo até falha do tratamento na ou após a semana 2 no estudo UV II</b> Análise primária (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

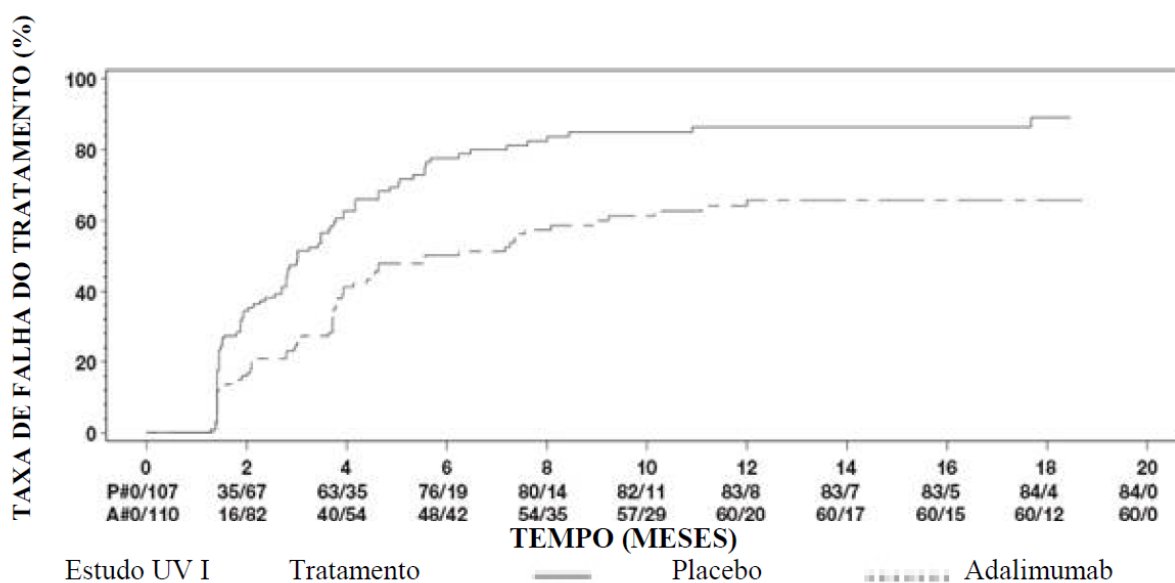
Nota: O tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 (estudo UV I), ou à ou após a semana 2 (estudo UV II), foi registado como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões que não a falha de tratamento foram criticados no momento dos abandonos.

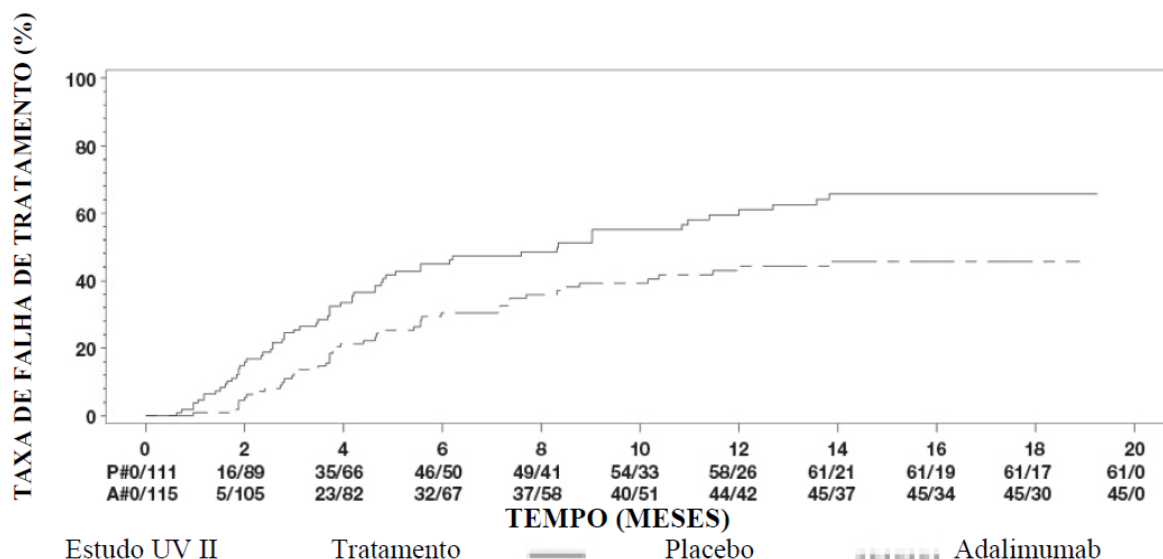
<sup>a</sup> TR (Taxa de Risco) de adalimumab *versus* placebo através da regressão de risco proporcional com fator tratamento.

<sup>b</sup> 2-lados valor *P* do teste logarítmico.

<sup>c</sup> NE = não estimado. Menos de metade dos indivíduos em situação de risco teve um evento.

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo para falha do tratamento na ou após a semana 6 (estudo UV I) ou semana 2 (estudo UV II)**





Nota: P# = Placebo (Número de Eventos/Número em Risco); A# = Adalimumab (número de Eventos/número em Risco).

No estudo UV I foram observadas diferenças estatisticamente significativas favoráveis a adalimumab *versus* placebo para cada componente da falha de tratamento. No estudo UV II, foram observadas diferenças estatisticamente significativas apenas para a acuidade visual, mas os outros componentes foram numericamente favoráveis a adalimumab.

Dos 417 indivíduos incluídos na extensão de fase não-controlada a longo prazo dos Estudos UV I e UV II, 46 indivíduos foram considerados inelegíveis (p. ex., desenvolveram complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 371 doentes restantes, 276 doentes avaliáveis atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab na fase aberta. Com base na abordagem de dados observada, 222 (80,4%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC  $\leq 0,5+$ , grau VH  $\leq 0,5+$ ) com uma dose concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg por dia, e 184 (66,7%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, o BCVA foi melhorado ou mantido ( $< 5$  letras de deterioração) nos olhos em 88,4%. Entre os doentes que descontinuaram o estudo antes da semana 78, 11% descontinuaram devido a acontecimentos adversos, e 5% devido a uma resposta terapêutica insuficiente com o adalimumab.

### Qualidade de vida

Os resultados reportados pelos doentes relativamente aos aspetos relacionados com o funcionamento da visão foram avaliados em ambos os estudos clínicos, usando a NEI VFQ-25. Adalimumab foi numericamente favorável para a maioria das subpontuações com uma média de diferenças estatisticamente significativas para a visão em geral, dor ocular, visão de perto, saúde mental, e pontuação total no estudo UV I, e para a visão geral e saúde mental no estudo UV II. Os efeitos relacionados com a visão não foram numericamente favoráveis ao adalimumab na visão colorida no estudo UV I e na visão colorida, visão periférica e visão de perto no estudo UV II.

### Imunogenicidade

Podem ser desenvolvidos anticorpos anti-adalimumab durante o tratamento com adalimumab. A formação de anticorpos antiadalimumab está associada com a depuração aumentada e eficácia reduzida de adalimumab. Não há aparente correlação entre a presença de anticorpos antiadalimumab e a ocorrência de acontecimentos adversos.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo adalimumab em um ou mais sub-grupos da população pediátrica na colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção e distribuição

Após a administração subcutânea de uma dose única de 40 mg, a absorção e distribuição de adalimumab foram lentas, sendo os picos das concentrações séricas atingidos cerca de 5 dias após a administração. A biodisponibilidade absoluta média de adalimumab foi de 64%, calculada a partir de três estudos após uma dose subcutânea única de 40 mg. Após a administração de doses intravenosas únicas compreendidas entre 0,25 e 10 mg/kg, as concentrações foram proporcionais à dose. Após doses de 0,5 mg/kg (~40 mg) as depurações variaram entre 11 e 15 ml/hora, o volume de distribuição ( $V_{ss}$ ) variou entre 5 e 6 litros e a semi-vida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas. As concentrações de adalimumab no líquido sinovial de vários doentes com artrite reumatoide variaram entre 31-96% relativamente às concentrações séricas.

Após a administração subcutânea de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas em doentes adultos com artrite reumatoide (AR) as concentrações médias de vale em estado de equilíbrio foram de aproximadamente 5 µg/ml (sem administração concomitante de metotrexato) e 8 a 9 µg/ml (com administração concomitante de metotrexato), respetivamente. Os níveis séricos de vale de adalimumab em estado de equilíbrio aumentaram quase proporcionalmente à dose após a administração por via subcutânea de 20, 40 e 80 mg em semanas alternadas e semanalmente.

Após a administração de 24 mg/m<sup>2</sup> (até um máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) com idade entre os 6 e os 17 anos as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos da semana 20 à 48) foram de 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) com metotrexato concomitante.

Em doentes com AIJ poliarticular com 2 anos ou menos de 4 ou com 4 anos de idade e com peso < 15 kg que receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de adalimumab, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário foram de 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) com metotrexato concomitante.

Após a administração de 24 mg/m<sup>2</sup> (até um máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite relacionada com entesite com idade entre os 6 e os 17 anos, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos na semana 24) foram de 8,8 ± 6,6 µg/ml com adalimumab sem metotrexato concomitante e 11,8 ± 4,3 µg/ml com metotrexato concomitante.

Após a administração subcutânea de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas, em doentes adultos com espondilite axial não-radiográfica, a média (±DP) das concentrações no estado estacionário à semana 68 foi 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Em doentes adultos com psoríase em tratamento com adalimumab 40 mg em semanas alternadas, em monoterapia, a concentração da linha média em estado de equilíbrio foi de 5 µg/ml.

Após a administração de 0,8 mg/kg (até um máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas, a média ± DP das concentrações séricas de adalimumab foi aproximadamente 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Em doentes com hidradenite supurativa, uma dose de 160 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab na semana 2 alcança uma concentração sérica de adalimumab de



aproximadamente 7 a 8 µg/ml na semana 2 e semana 4. A média das concentrações séricas de adalimumab da semana 12 à semana 36 foi aproximadamente 8 a 10 µg/ml durante o tratamento de adalimumab 40 mg todas as semanas.

Em doentes com doença de Crohn, a dose de carga de 80 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab na semana 2 atinge uma concentração sérica de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/ml durante o período de indução. Uma dose de carga de 160 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab na semana 2 alcança uma concentração sérica de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução. Observaram-se níveis médios em estado de equilíbrio de aproximadamente 7 µg/ml em doentes com doença de Crohn que receberam uma dose de manutenção de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas.

Em doentes pediátricos com DC moderada a grave, a dose de indução de adalimumab em fase aberta foi 160/80 mg ou 80/40 mg nas semanas 0 e 2, respetivamente, dependendo do limiar de peso corporal de 40 kg. Na semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 para Dose Padrão (40/20 mg em semanas alternadas) ou Baixa Dose (20/10 mg em semanas alternadas) em grupos de tratamento de manutenção com base no peso corporal. A média ( $\pm$ DP) da concentração sérica de adalimumab atingida na semana 4 foi 15,7 $\pm$ 6,6 µg/ml para doentes  $\geq$  40 kg (160/80 mg) e 10,6 $\pm$ 6,1 µg/ml para doentes < 40 kg (80/40 mg).

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média ( $\pm$ DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de 9,5 $\pm$ 5,6 µg/ml para o grupo Dose Padrão e 3,5 $\pm$ 2,2 µg/ml para o grupo de Baixa Dose. As médias das concentrações mínimas foram mantidas em doentes que continuaram a receber o tratamento com adalimumab, em semanas alternadas, durante 52 semanas. Nos doentes em que a dose foi alterada do regime de semanas alternadas para regime semanal, a média ( $\pm$ DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram 15,3 $\pm$ 11,4 µg/ml (40/20 mg, semanalmente) e 6,7 $\pm$ 3,5 µg/ml (20/10 mg, semanalmente).

Em doentes com colite ulcerosa, uma dose de 160 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab na semana 2, atinge uma concentração sérica de equilíbrio em adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução. Observaram-se níveis médios em estado de equilíbrio de aproximadamente 8 µg/ml em doentes com colite ulcerosa que receberam uma dose de manutenção de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas.

Em doentes adultos com uveíte, uma dose inicial de 80 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas a partir da semana 1, originou níveis médios de concentração em estado de equilíbrio de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.

A farmacocinética populacional e a modelação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica previram exposição e eficácia comparáveis de adalimumab em doentes tratados com 80 mg em semanas alternadas comparativamente a 40 mg por semana (incluindo doentes adultos com artrite reumatoide, hidradenite supurativa, colite ulcerosa, Doença de Crohn ou psoríase, doentes adolescentes com hidradenite supurativa e doentes pediátricos  $\geq$  40 kg com Doença de Crohn).

### Eliminação

As análises de farmacocinética da população que incluíram dados relativos a mais de 1.300 doentes com AR, revelaram uma tendência para uma maior depuração aparente de adalimumab em função do aumento do peso corporal. Após um ajustamento em relação às diferenças de peso, o sexo e a idade pareceram exercer um efeito mínimo sobre a depuração de adalimumab. Verificou-se que os níveis séricos de adalimumab (não ligado aos anticorpos antiadalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensurável.

### Compromisso renal e/ou hepático

Adalimumab não foi estudado em doentes com função renal ou hepática comprometida.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base nos estudos de toxicidade de dose única, toxicidade de doses repetidas e genotoxicidade, os dados não-clínicos não revelam qualquer perigo especial para o ser humano.

Um estudo de toxicidade do desenvolvimento embrio-fetal/desenvolvimento perinatal, efetuado em macacos cynomolgus com doses de 0, 30 e 100 mg/kg (9-17 macacos/grupo), não revelou qualquer evidência de lesão fetal resultante do adalimumab. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade nem avaliações de rotina da fertilidade e da toxicidade pós-natal de adalimumab devido à ausência de modelos apropriados para um anticorpo com reatividade cruzada limitada ao TNF em roedores e ao desenvolvimento de anticorpos neutralizadores em roedores.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial  
Sacarose  
Polissorbato 80  
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)  
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.  
Manter AMGEVITA dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia de AMGEVITA pode ser conservada até um período de 14 dias, até uma temperatura máxima de 25°C. A seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 14 dias.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

#### AMGEVITA 20 mg solução injetável numa seringa pré-cheia

0,4 ml de solução em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutilo) e uma agulha de aço inoxidável com proteção (elastómero termoplástico). O protetor da agulha da seringa pré-cheia é feito de borracha natural seca (um derivado do látex) (ver secção 4.4).

Tamanhos de embalagem com uma seringa pré-cheia.

#### AMGEVITA 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

0,8 ml de solução em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutilo) e uma agulha de aço inoxidável com proteção da agulha (elastómero termoplástico). O protetor da agulha da seringa pré-cheia é feito de borracha natural seca (um derivado do látex) (ver secção 4.4).

Embalagens com uma, duas, quatro ou embalagens múltiplas de seis (3x2) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

AMGEVITA 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

0,8 ml de solução em caneta pré-cheia para autoadministração pelo doente com seringa pré-cheia (vidro tipo I). A caneta é para utilização única, descartável, portátil, com um dispositivo de injeção. O protetor da agulha da caneta pré-cheia é feito de borracha natural seca (um derivado do látex) (ver secção 4.4).

Embalagens com uma, duas, quatro ou embalagens múltiplas de seis (3x2) canetas pré-cheias.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Instruções detalhadas para a utilização estão disponibilizadas no folheto informativo.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Países Baixos

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AMGEVITA 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/16/1164/001 – 1 unidade

AMGEVITA 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/16/1164/002 – 1 unidade

EU/1/16/1164/003 – 2 unidades

EU/1/16/1164/004 – 4 unidades

EU/1/16/1164/005 – 6 unidades (3x2) embalagens múltiplas

AMGEVITA 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/16/1164/006 – 1 unidade

EU/1/16/1164/007 – 2 unidades

EU/1/16/1164/008 – 4 unidades

EU/1/16/1164/009 – 6 unidades (3x2) embalagens múltiplas

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de março de 2017

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

outubro de 2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>