

## **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

Imraldi 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
Imraldi 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imraldi 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

Imraldi 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

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

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Imraldi em associação com metotrexato está indicado:

- 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.

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

O adalimumab demonstrou reduzir a taxa de progressão das lesões articulares, avaliada através de radiografia e melhorar a função física, quando administrado em associação com metotrexato.

Artrite idiopática juvenil

### *Artrite idiopática juvenil poliarticular*

Imraldi em associação com metotrexato é 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). Imraldi 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). O adalimumab não foi estudado em doentes com menos de 2 anos de idade.

### *Artrite relacionada com entesite*

Imraldi é 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)*

Imraldi é 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*

Imraldi é 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 (RM), que tiveram uma resposta inadequada, ou que são intolerantes aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

### Artrite psoriática

Imraldi é 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.

O adalimumab demonstrou melhorar a função física e reduzir 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

Imraldi é indicado no tratamento da psoríase crónica em placas moderada a grave em doentes adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

### Psoríase pediátrica em placas

Imraldi é 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)

Imraldi é indicado no tratamento da hidradenite supurativa (acne inversa) ativa moderada a grave, em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com uma resposta inadequada à terapêutica sistémica convencional para a HS (ver secções 5.1 e 5.2).

## Doença de Crohn

Imraldi é 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 contraindicações médicas para essas terapêuticas.

## Doença de Crohn pediátrica

Imraldi é 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 e um corticosteroide e/ou um imunomodulador, ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas.

## Colite ulcerosa

Imraldi é 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 contraindicações médicas para essas terapêuticas.

## Uveíte

Imraldi é 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 quem o tratamento com corticosteroides é inadequado.

## Uveíte pediátrica

Imraldi é indicado no tratamento da uveíte pediátrica não infecciosa, anterior, crónica em doentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapêutica convencional, ou em que a terapêutica convencional é inadequada.

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

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

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

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

## Posologia

### *Artrite reumatoide*

A dose recomendada de Imraldi 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 Imraldi.

Durante o tratamento com Imraldi 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 Imraldi 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 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 da dose*

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

Dados disponíveis sugerem que a reintrodução de adalimumab após suspensão por 70 dias ou mais resultou 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 Imraldi em doentes com espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA e artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab, administrada em semanas alternadas em dose única, por injeção subcutânea.

Os dados disponíveis 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.

#### *Psoríase*

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

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

Após 16 semanas de tratamento, os doentes que não apresentem uma resposta adequada com Imraldi 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 semanal continuado com 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas deverão ser cuidadosamente reconsiderados 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 esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas.

#### *Hidradenite supurativa*

A dose inicial recomendada de Imraldi 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 Imraldi, pode manter-se o tratamento com antibióticos, se necessário.

Recomenda-se que o doente use um antisséptico tópico de lavagem nas lesões de HS, numa base diária, durante o tratamento com Imraldi.

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, Imraldi 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas pode ser reintroduzido (ver secção 5.1).

O benefício e o 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 Imraldi 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 num dia ou duas injeções 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. Em alternativa, se um doente suspender Imraldi e houver recorrência dos sinais e sintomas da doença, Imraldi 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 na sua resposta terapêutica com Imraldi 40 mg em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 40 mg em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Imraldi todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 2-8 semanas de tratamento. O tratamento com Imraldi não deve ser continuado em doentes que não respondam dentro deste período de tempo.

### *Uveíte*

A dose inicial recomendada de Imraldi 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 Imraldi em monoterapia, é limitada. O tratamento com Imraldi 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 Imraldi.

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

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

#### *Compromisso renal e/ou hepático*

O adalimumab não foi estudado nesta população de doentes. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### *População pediátrica*

#### Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 2 anos de idade

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

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

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

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida após 12 semanas de tratamento. Uma terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não respondam 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 Imraldi recomendada para doentes com artrite relacionada com entesite, a partir dos 6 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 2). Imraldi é administrado em semanas alternadas, por injeção subcutânea.

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

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

O adalimumab não foi estudado em doentes com artrite relacionada com entesite com menos de 6 anos de idade.

#### *Psoríase pediátrica em placas*

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

**Tabela 3. Dose de Imraldi em Doentes com Psoríase em Placas**

<b>Peso do Doente</b>	<b>Regime Posológico</b>
15 kg to < 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 Imraldi, 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.

#### *Hidradenite supurativa no adolescente (a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 kg de peso)*

Não existem estudos clínicos com adalimumab em doentes adolescentes com hidradenite supurativa. A posologia de adalimumab nestes doentes foi determinada através de modelos farmacocinéticos e de simulação (ver secção 5.2).

A dose recomendada de Imraldi é de 80 mg na semana 0 seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início na semana 1 por injeção subcutânea.

Em doentes adolescentes que apresentem uma resposta terapêutica inadequada com 40 mg de Imraldi em semanas alternadas, deverá considerar-se um aumento da dose para 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

Durante o tratamento com Imraldi pode manter-se o tratamento com os antibióticos, se necessário. Recomenda-se que o doente use uma solução para lavagem antisséptica tópica nas lesões de HS, numa base diária, durante o tratamento com Imraldi.



Uma terapêutica continuada para além de 12 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada num doente que não responda dentro deste período de tempo.

Caso haja necessidade de interromper o tratamento, Imraldi pode ser reintroduzido conforme apropriado.

Recomenda-se que o risco e o benefício do tratamento continuado a longo prazo sejam avaliados periodicamente (ver dados em adultos na secção 5.1).

Não existe utilização relevante de Imraldi em crianças com menos de 12 anos para esta indicação.

#### Doença de Crohn pediátrica

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

**Tabela 4. Dose de Imraldi 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> 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: <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> 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: <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 considerada nos doentes que não respondem até à semana 12.

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

#### *Colite ulcerosa pediátrica*

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

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

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

#### *Uveíte pediátrica*

A dose recomendada de Imraldi em doentes com uveíte pediátrica, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 5). Imraldi é administrado por injeção subcutânea.

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

**Tabela 5. Dose de Imraldi em Doentes com Uveíte Pediátrica**

Peso do Doente	Regime Posológico
< 30 kg	20 mg em semanas alternadas em associação com metotrexato
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas em associação com metotrexato

Quando se inicia o tratamento com Imraldi, pode ser administrada uma dose de carga de 40 mg em doentes < 30 kg ou 80 mg em doentes ≥ 30 kg, uma semana antes do início do tratamento de manutenção. Não existem dados clínicos relevantes sobre a utilização de uma dose de carga de adalimumab em crianças < 6 anos de idade (ver secção 5.2).

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

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

#### Modo de administração

Imraldi é administrado por injeção subcutânea. Instruções completas de utilização estão disponíveis no folheto informativo.

Está disponível uma seringa pré-cheia e uma caneta pré-cheia de 40 mg para doentes que necessitam de administrar uma dose completa de 40 mg.

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

#### 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 Imraldi. Dado que a eliminação de adalimumab pode levar até quatro meses, a monitorização deve ser continuada durante este período de tempo.

O tratamento com Imraldi 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 histoplasmoze, coccidioidomicose, ou blastomicose, deverá ser considerado o risco e os benefícios do tratamento com Imraldi antes de iniciar a terapêutica (*ver Outras infeções oportunistas*).

Os doentes que desenvolvam uma nova infeção no decurso do tratamento com Imraldi, devem ser cuidadosamente monitorizados e submetidos a uma avaliação completa do diagnóstico. A administração de Imraldi 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 Imraldi 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 listerioze, 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 Imraldi, todos os doentes devem ser avaliados para despiste da presença de infeção por tuberculose tanto ativa como inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma avaliação 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 Imraldi 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 ponderada muito cuidadosamente.

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 Imraldi, e de acordo com as recomendações locais.

A utilização de um tratamento de profilaxia da tuberculose deve também ser considerada 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, antes do início do tratamento com Imraldi.

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 (p. ex., tosse persistente, emagrecimento/perda de peso, febre baixa, apatia) durante ou após a terapêutica com Imraldi.

#### *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 Imraldi 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 do vírus (p. ex., antígeno de superfície positivo). Alguns casos foram fatais. Antes do início do tratamento com Imraldi os doentes devem ser avaliados sobre 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 Imraldi 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, Imraldi 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 Imraldi em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico pré-existentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Imraldi 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 Imraldi 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 ao 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 Imraldi e instituir uma terapêutica apropriada.

## 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, 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 hepatoesplénico 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 hepatoesplénicos 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 adalimumab deve ser cuidadosamente considerado. O risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplénico de linfócitos T em doentes que recebam tratamento com Imraldi 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 adalimumab 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 Imraldi. 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 Imraldi. A descontinuação da terapêutica com Imraldi 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 adalimumab sejam atualizadas as vacinas, de acordo com o atual Programa Nacional de Vacinação.

Doentes tratados com adalimumab podem receber vacinas concomitantes, exceto vacinas vivas. Não se recomenda a administração de vacinas vivas (p. ex., vacina da BCG) a crianças com exposição intrauterina ao adalimumab durante 5 meses após a última injeção de adalimumab 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. Imraldi deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Imraldi é contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Imraldi deve ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

### Processos autoimunes

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

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

Em ensaios clínicos realizados com a administração concomitante de anakinra 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 anakinra, a associação de etanercept e outro antagonista-TNF pode também resultar em toxicidades semelhantes. Por conseguinte, não se recomenda a associação de adalimumab e anakinra (ver secção 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de adalimumab com outros biológicos DMARDS (p. ex., anakinra 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 Imraldi 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.

### 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.

### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia/caneta pré-cheia. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento também contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio 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 Imraldi e anakinra (ver secção 4.4 “Administração concomitante de biológicos-DMARDS ou antagonistas-TNF”).

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

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

### Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem considerar a utilização de um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com Imraldi.

### Gravidez

Um grande número de gravidezes (aproximadamente 2.100) recolhidas de forma prospetiva, em que ocorreu exposição a adalimumab, resultando em nados vivos com desfecho conhecido e incluindo mais de 1.500 com exposição durante o primeiro trimestre, não indica um aumento na taxa de malformações no recém-nascido.

Numa coorte prospetiva, foram incluídas 257 mulheres com artrite reumatoide (AR) ou doença de Crohn (DC) tratadas com adalimumab, pelo menos durante o primeiro trimestre, e 120 mulheres com AR ou DC não tratadas com adalimumab. O objetivo primário foi a prevalência de malformações congénitas *major* à nascença. A taxa de gravidezes que terminaram com pelo menos um nado vivo com uma malformação congénita *major* foi de 6/69 (8,7%) nas mulheres com AR tratadas com adalimumab e 5/74 (6,8%) nas mulheres com AR não tratadas (*odds ratio* (OR) não ajustada: 1,31, IC 95% 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nas mulheres com DC tratadas com adalimumab e 3/32 (9,4%) nas mulheres com DC não tratadas (OR não ajustada: 1,14, IC 95% 0,31-4,16). A OR ajustada (contabilizando as diferenças na avaliação basal) foi de 1,10 (IC 95% 0,45-2,73) com AR e DC combinadas. Não houve diferenças significativas entre as mulheres tratadas com adalimumab e não tratadas nos parâmetros secundários de abortos espontâneos, malformações congénitas menores, partos prematuros, tamanho à nascença e infeções graves ou oportunistas e não foi notificado qualquer nado morto ou neoplasia maligna. A interpretação dos dados deve ser cuidadosamente avaliada devido às limitações metodológicas do estudo, incluindo o pequeno tamanho da amostra e o desenho não aleatorizado.

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. Adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se estritamente necessário.

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 (p. ex., vacina da BCG) às crianças com exposição intrauterina ao adalimumab durante 5 meses após a última injeção de adalimumab da mãe durante a gravidez.

### Amamentação

Informação limitada publicada na literatura indica que adalimumab é excretado no leite materno em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano em concentrações de 0,1% a 1% do nível sérico materno. Quando administradas oralmente, as imunoglobulinas G sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não é esperado qualquer efeito nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Consequentemente, adalimumab pode ser usado durante a amamentação.



## Fertilidade

No se dispõe de dados pré-clínicos sobre os efeitos de adalimumab na fertilidade.

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

Imraldi pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Após a administração de Imraldi 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 sem ocultação 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 adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa 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 6 abaixo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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 classes de sistemas de órgãos (CSO).

**Tabela 6**  
**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 infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infecção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequentes	Infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmosse e infecção pelo complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, Infeções oculares, diverticulite <sup>1)</sup>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. 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 tiroide), melanoma**
	Raros	Leucemia <sup>1)</sup>
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico 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	Púrpura trombocitopénica idiopática

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
	frequentes	
	Raros	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário*	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose <sup>1)</sup> vasculite
	Raros	Anafilaxia <sup>1)</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocalcemia, 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 desmielinizantes (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

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar <sup>1)</sup> , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar crônica obstrutiva, pneumonite, derrame pleural <sup>1)</sup>
	Raros	Fibrose pulmonar <sup>1)</sup>
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	Falência 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, alopecia <sup>1)</sup> , prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, escara
	Raros	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculite cutânea <sup>1)</sup> , reação cutânea liquenoide <sup>1)</sup>
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite <sup>1)</sup>

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	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
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 aumentado), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível de desidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alterações de cicatrização

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

\*\* incluindo estudos de extensão sem ocultação

<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 infecções 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 infecções consistiam principalmente em nasofaringite, infecções do aparelho respiratório superior e sinusite. A maioria dos doentes prosseguiu o tratamento com adalimumab após resolução da infeção.

A incidência de infecções 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 com adultos e pediátricos controlados e sem ocultação com adalimumab, foram notificadas infecções graves (incluindo infecções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infecções oportunistas invasivas (p. ex., 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 um 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 ensaios clínicos 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 ensaios clínicos 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. Não se observaram neoplasias em 60 doentes pediátricos com uma exposição de 58,4 doentes-ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com uveíte.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos em adultos com adalimumab com pelo menos 12 semanas de duração, 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 estes ensaios controlados com os estudos de extensão sem ocultação a decorrerem e concluídos, 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 de janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de neoplasias é de aproximadamente de 2,7 por 1.000 doentes/ano de tratamento. As taxas notificadas de neoplasias cutâneas não melanomas e linfomas são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1000 doentes/ano de 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 nos 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 e artrite psoriática, com um período de controlo compreendido entre 4 a 104 semanas, os aumentos de ALT  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  LNS em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades compreendidas entre os 2 e < 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  LNS ocorreram em 2,6% (5/192) dos doentes que 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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 por semana a partir da semana 4), em doentes com hidradenite supurativa, com um período de controlo compreendido entre 12 e 16 semanas, os aumentos de ALT  $\geq 3 \times$  LNS ocorreram em 0,3% dos doentes tratados com adalimumab e em 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 em semanas alternadas a partir da semana 1), em doentes adultos com uveíte, durante 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  $ALT \geq 3 \times LNS$  ocorreram em 2,4% dos doentes tratados com adalimumab e em 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 a 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, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-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

Imraldi é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet 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 citoquinas séricas (IL-6) relativamente aos valores basais. Na sequência da 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 no tratamento da artrite reumatoide 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 antireumático 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 sem ocultação 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, leflunomide, hidroxicloroquina, sulfassalazina 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 sem ocultação 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 primário 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 7 apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

**Tabela 7**  
**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
<b>ACR 20</b>						
<b>6 meses</b>	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
<b>12 meses</b>	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
<b>ACR 50</b>						
<b>6 meses</b>	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
<b>12 meses</b>	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
<b>ACR 70</b>						
<b>6 meses</b>	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
<b>12 meses</b>	-	-	-	-	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

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

- Não aplicável

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 sem ocultação 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 aleatorizados para 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 %) 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 comparadas 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 8).

**Tabela 8**  
**Respostas ACR no estudo AR V**  
**(percentagem de doentes)**

<b>Resposta</b>	<b>MTX N = 257</b>	<b>Adalimumab N = 274</b>	<b>Adalimumab/MTX N = 268</b>	<b>Valor p<sup>a</sup></b>	<b>Valor p<sup>b</sup></b>	<b>Valor p<sup>c</sup></b>
<b>ACR 20</b>						
<b>Semana 52</b>	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
<b>Semana 104</b>	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
<b>ACR 50</b>						
<b>Semana 52</b>	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
<b>Semana 104</b>	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
<b>ACR 70</b>						
<b>Semana 52</b>	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
<b>Semana 104</b>	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 monoterapias usando o teste de Mann-Whitney U

Na extensão sem ocultação do estudo AR V, as percentagens de resposta ACR foram mantidas quando acompanhados até 10 anos. Dos 542 doentes que foram aleatorizados para 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 ( $\text{DAS } 28 < 2,6$ ) 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 na atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ( $p = 0,447$ ). Dos 342 doentes incluídos na extensão sem ocultação do estudo, originalmente aleatorizados para adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7 %) apresentaram remissão aos 10 anos.

### 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 9).

Na extensão sem ocultação do estudo AR 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 9**  
**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
<b>Escala Total de Sharp</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
<b>Escala de Erosão</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
<b>Escala de JSN<sup>d</sup></b>	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 10).

**Tabela 10**  
**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/MTX N = 268 (95 % intervalo de confiança)	Valor p <sup>a</sup>	Valor p <sup>b</sup>	Valor p <sup>c</sup>
<b>Escala Total de Sharp</b>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Escala de Erosão</b>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>Escala de JSN</b>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> 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

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 sem ocultação 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 para 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) no tratamento sem ocultação. 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 sem ocultação 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 foram avaliadas 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 sem ocultação 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 11.

**Tabela 11**  
**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 sem ocultação (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  $\geq 30$  % 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 sem ocultação.

**Tabela 12**  
**Respostas Pediátricas ACR 30 no estudo AIJ**

Estratificação	MTX		Sem MTX	
Fase				
OL-LI 16 semanas				
Resposta Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Resultados de eficácia				
Duplamente cego 32 semanas	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 Ped 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 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 (BSA) 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 %, 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 devida 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 de 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 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 sem ocultação 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 sem ocultação 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 13).

**Tabela 13**  
**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>
<b>ASAS<sup>a</sup> 20</b>		
Semana 2	16 %	42 % ***
Semana 12	21 %	58 % ***
Semana 24	19 %	51 % ***
<b>ASAS 50</b>		
Semana 2	3 %	16 % ***
Semana 12	10 %	38 % ***
Semana 24	11 %	35 % ***
<b>ASAS 70</b>		
Semana 2	0 %	7 % **
Semana 12	5 %	23 % ***
Semana 24	8 %	24 % ***
<b>BASDAI<sup>b</sup> 50</b>		
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 sem ocultação do tratamento com adalimumab.

#### Estudo I na EAX-nr

No estudo I na EAX-nr, adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado em 185 doentes num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, durante 12 semanas em 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 contraindicação aos AINEs.

Trinta e três doentes (18 %) foram tratados concomitantemente com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e 146 (79 %) com AINEs aquando da avaliação basal. Após o período de dupla ocultação, seguiu-se um período sem ocultação 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 14).

**Tabela 14**  
**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 %***
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> ASAS = *Assessments in Spondylo Arthritis 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.

Na extensão sem ocultação, 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

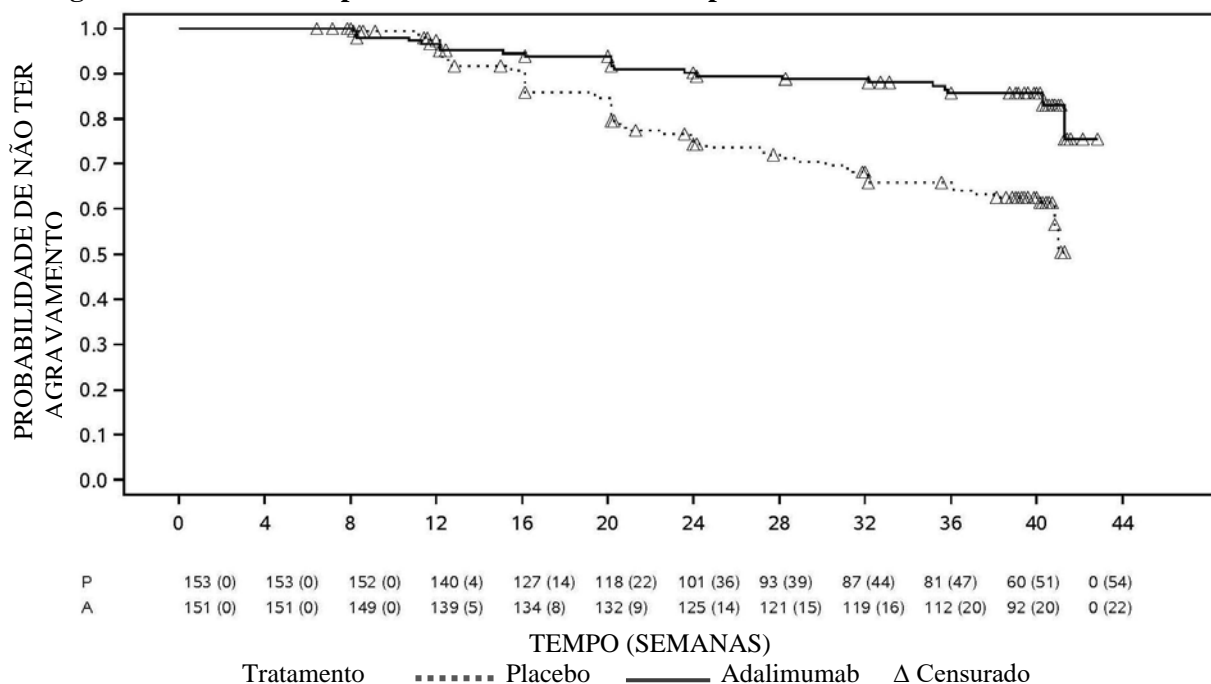
A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando os questionários HAQ-S e SF-36. Adalimumab demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação total do HAQ-S e na Pontuação do Componente Físico (PCF) do SF-36, desde a avaliação inicial até à semana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

#### Estudo II na EAx-nr

673 doentes com EAx-nr ativa (o valor médio inicial da atividade da doença [BASDAI] foi 7,0) que tiveram uma resposta inadequada a  $\geq 2$  AINEs, ou uma intolerância ou uma contraindicação aos AINEs, foram incluídos no período sem ocultação do estudo II na EAx-nr, receberam adalimumab 40 mg em semanas alternadas durante 28 semanas. Estes doentes apresentaram também uma 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  $<1,3$  às Semanas 16, 20, 24 e 28) durante o período sem ocultação 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 em 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 sem ocultação.

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 15).

**Tabela 15**  
**Resultados de Eficácia no Período Controlado com Placebo do Estudo II na EAx-nr**

<b>Dupla Ocultação Resposta à Semana 68</b>	<b>Placebo N=153</b>	<b>Adalimumab N=152</b>
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 Spondylo Arthritis international Society*

<sup>b</sup> A avaliação inicial é definida como a avaliação inicial sem ocultação quando os doentes têm doença ativa.

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

<sup>d</sup> O agravamento parcial é definido como ASDAS  $\geq 1,3$  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, os 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 sem ocultação.

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 16**  
**Respostas ACR nos Ensaios controlados com Placebo em doentes com Artrite Psoriática (Percentagem de doentes)**

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

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

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

- 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 sem ocultação 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  $\pm$  DP) de  $0,8 \pm 2,5$  no grupo placebo (à semana 24) comparativamente a  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) 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 sem ocultação até à semana 136.

### *Psoríase*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase crónica em placas ( $BSA \geq 10\%$  e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ), que foram candidatos a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. 73 % dos doentes envolvidos nos estudos I e II na Psoríase, receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e a eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo aleatorizado 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 sem ocultação, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta  $\geq$  PASI 75 à semana 33 e foram originalmente aleatorizados para uma terapêutica ativa no Período A, foram de novo aleatorizados 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 a pontuação do *Physician's Global Assessment* (PGA) foi classificada 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 sem ocultação, 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 17 e 18).

**Tabela 17**  
**Estudo I na Psoríase (REVEAL) - Resultados de Eficácia às 16 Semanas**

	<b>Placebo</b> <b>N = 398</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas</b> <b>alternadas</b> <b>N = 814</b> <b>n (%)</b>
<b>≥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 PASI 75 calculada como uma taxa ajustada

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab vs. Placebo

**Tabela 18**  
**Estudo II na Psoríase (CHAMPION) - Resultados de Eficácia em 16 Semanas**

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab</b> <b>40 mg em</b> <b>semanas</b> <b>alternadas</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
<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 vs. placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab vs. metotrexato

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab vs. metotrexato

No estudo I na Psoríase, 28 % dos doentes que tiveram resposta PASI 75 e que foram de novo aleatorizados para 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  $< \text{PASI } 50$  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 aleatorização com placebo e que depois foram envolvidos em ensaios de extensão sem ocultação, 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, recebeu tratamento contínuo com adalimumab no estudo I na Psoríase, durante 52 semanas, e continuou com adalimumab no ensaio de extensão sem ocultação. 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 sem ocultação (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 sem ocultação (total de 160 semanas).

Um total de 347 doentes respondedores estáveis, participou numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento, no estudo de extensão sem ocultação. 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 apresentou efeito

*rebound* durante o período de suspensão. Um total de 76,5 % (218/285) dos doentes que entraram no período de novo tratamento apresentou uma resposta de PGA "limpo" ou "mínimo", após 16 semanas de retoma do 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 sem ocultação, 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 sem ocultação 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 19). Adalimumab demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo (BSA ≥ 10 % (60 % dos doentes) e BSA < 10 % e ≥ 5 % (40 % dos doentes)).

**Tabela 19**  
**Estudo IV na Psoríase Resultados de Eficácia às 16, 26 e 52 Semanas**

Objetivo	Semana 16 Controlado por Placebo		Semana 26 Controlado por Placebo		Semana 52 Sem ocultação
	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
≥ mNAPSI 75 ( %)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F limpo/mínimo e ≥ 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 *vs.* 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 aleatorizado em dupla ocultação, controlado, em 114 doentes pediátricos a partir dos 4 anos de idade, com psoríase em placas crónica 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 20**  
**Resultados de Eficácia às 16 Semanas na Psoríase Pediátrica em Placas**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas N = 38
<b>PASI 75<sup>b</sup></b>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
<b>PGA: Limpo/mínimo<sup>c</sup></b>	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 de estudo sem ocultação, 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 aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e num estudo de extensão sem ocultação, 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 estágio 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-aleatorizados 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 aleatorizados 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-aleatorizados 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 aleatorizados 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 sem ocultação, 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 antisséptico tópico de lavagem diária.

### Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abcessos e fístulas drenantes foram avaliadas utilizando o índice *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; pelo menos 50 % de redução na contagem do número total dos abcessos e nódulos inflamatórios, sem aumento na contagem de abcessos e sem aumento de fístulas 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 21). Os doentes tratados com adalimumab apresentaram uma redução significativa do risco de agravamento da doença, durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

**Tabela 21**  
**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
<b>Hidradenite Supurativa Resposta Clínica (HiSCR)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
<b>≥ 30 % Redução da dor na pele<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

\* p < 0,05, \*\*\*p < 0,001, adalimumab *versus* placebo

<sup>a</sup> Em todos os doentes aleatorizados.

<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 abcessos e fístulas 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 abcessos (23,0 % vs 11,4 %, respetivamente) e de fístulas drenantes (30,0 % vs 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).

Os doentes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à semana 12, com 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 22).

**Tabela 22**  
**Proporção de doentes<sup>a</sup> que alcançaram HiSCR<sup>b</sup> às Semanas 24 e 36 após**  
**Realocação de tratamento de Adalimumab Semanal à Semana 12**

	<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>
<b>Semana 24</b>	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
<b>Semana 36</b>	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 por semana durante 96 semanas não identificou novos resultados 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 reintrodução de adalimumab 40 mg semanal, voltou a atingir níveis semelhantes aos observados antes da suspensão (56,0 %).

#### *Hidradenite supurativa no adolescente*

Não existem estudos clínicos com adalimumab em doentes adolescentes com HS. A eficácia de adalimumab no tratamento de doentes adolescentes com HS é avaliada com base na eficácia e na relação de exposição-resposta demonstradas em doentes adultos com HS, considerando a probabilidade de que o curso da doença, fisiopatologia e efeitos da medicação sejam substancialmente semelhantes aos dos adultos com os mesmos níveis de exposição. A segurança da dose recomendada de adalimumab nos adolescentes com HS é baseada no perfil de segurança de adalimumab nas várias indicações, em doentes adultos e pediátricos, em doses semelhantes ou mais frequentes (ver secção 5.2).

#### *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 aleatorizados, 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 aleatorizados 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 aleatorizados 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 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 sem ocultação na semana 0 e 40 mg na semana 2. Na semana 4, os doentes foram aleatorizados 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 do estudo DC I e estudo DC II são apresentadas na Tabela 23.

**Tabela 23**  
**Indução da remissão e resposta clínica**  
**(Porcentagem de Doentes)**

	<b>Estudo DC I: Doentes não tratados previamente com Infliximab</b>			<b>Estudo DC II: Doentes tratados com Infliximab</b>	
	<b>Placebo</b> <b>N = 74</b>	<b>Adalimumab 80/40 mg</b> <b>N = 75</b>	<b>Adalimumab 160/80 mg</b> <b>N = 76</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 166</b>	<b>Adalimumab 160/80 mg</b> <b>N = 159</b>
<b>Semana 4</b>					
<b>Remissão clínica</b>	12 %	24 %	36 % *	7 %	21 % *
<b>Resposta clínica (CR-100)</b>	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 regimes 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 24. 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 24**  
**Manutenção da Remissão e Resposta Clínica**  
**(Porcentagem de Doentes)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Adalimumab em semanas alternadas</b>	<b>40 mg Adalimumab todas as semanas</b>
<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 $\geq 90$ 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 $\geq 90$ 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 % de 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 (QDII) na semana 4 em doentes aleatorizados 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, aleatorizado, 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  $\geq 40$  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 corticoesteróide e/ou um imunomodulador) na DC. Doentes que também deixaram de responder ou tornaram-se intolerantes ao infliximab.

Todos os doentes receberam terapêutica de indução sem ocultação com uma dose baseada no peso corporal basal: 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 para doentes  $\geq 40$  kg e 80 mg e 40 mg, respetivamente, para doentes  $< 40$  kg.

Na semana 4, os doentes foram aleatorizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme Tabela 25.

**Tabela 25**  
**Regime de manutenção**

<b>Peso do doente</b>	<b>Baixa dose</b>	<b>Dose padrão</b>
$< 40$ kg	10 mg em semanas alternadas	20 mg em semanas alternadas
$\geq 40$ 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  $\leq 10$ .

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 26. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 27.

**Tabela 26**  
**Estudo de DC Pediátrica**  
**Resposta e Remissão Clínica PCDAI**

	<b>Dose Padrão 40/20 mg semanas alternadas N = 93</b>	<b>Baixa Dose 20/10 mg 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

\* Valor p para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose

**Tabela 27**  
**Estudo de DC Pediátrica**  
**Descontinuação de Corticosteroides ou Imunomoduladores e Remissão das Fístulas**

	<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, %	29,8 %	0,983
<b>Remissão das fístulas<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 fístulas, 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 sem ocultação. 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 aleatorizados, com dupla ocultação e controlados com placebo.

No estudo UC-I, 390 doentes sem exposição prévia a antagonistas-TNF foram aleatorizados 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 e 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 28.

**Tabela 28**  
**Resposta Clínica, Remissão e Cicatrização da Mucosa no Estudo UC-II**  
**(Porcentagem de Doentes)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas
<b>Semana 52</b>	<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 % (N = 140)	13 % * (N = 150)
<b>Semana 8 e 52</b>		
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  $\geq 30$  %, acompanhada 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 por 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 sem ocultação 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 aleatorizados, 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).

Os doentes que completaram os estudos UV I e UV II foram elegíveis para participar num estudo de extensão a longo prazo, não-controlado, com uma duração inicialmente planeada de 78 semanas. Foi permitido aos doentes continuarem com a medicação do estudo para além da semana 78 até terem acesso ao adalimumab.

### 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 29). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do adalimumab, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 2).

**Tabela 29**  
**Tempo até Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II**

Análise Tratamento	N	Falha N (%)	Tempo médio até Falha do Tratamento (meses)	TR <sup>a</sup>	IC 95 % para TR <sup>a</sup>	Valor <i>P</i> <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

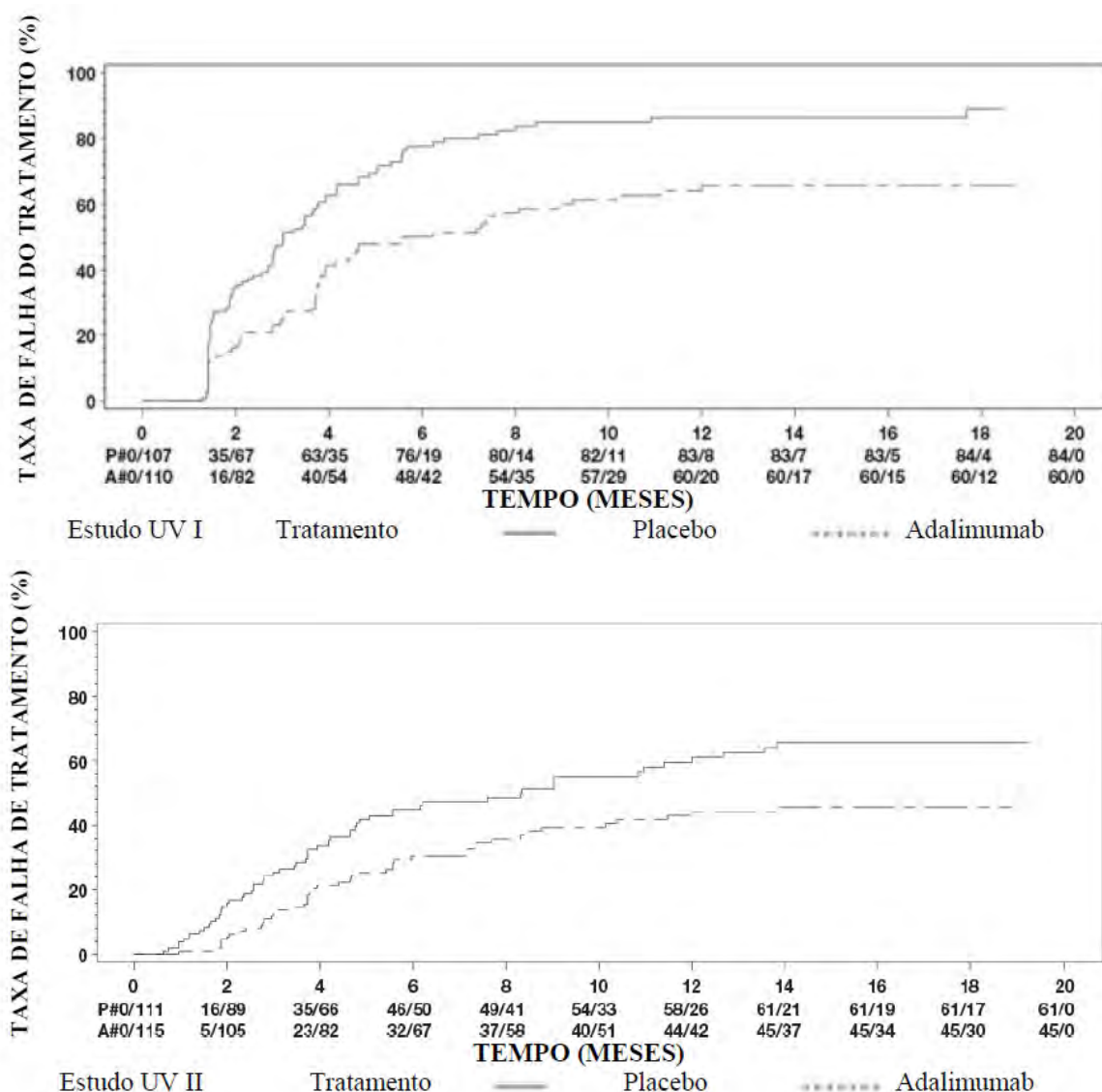
Nota: O tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 (estudo UV I), ou à ou após a semana 2 (estudo UV II), foi registado como acontecimento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não a falha de tratamento, foram censurados no momento dos abandonos.

<sup>a</sup> TR (Taxa de Risco) de adalimumab vs placebo através da regressão de risco proporcional com o fator de 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 acontecimento.

**Figura 2**  
**Curvas de Kaplan-Meier resumindo o Tempo para Falha do Tratamento na ou após a**  
**Semana 6 (Estudo UV I) ou à Semana 2 (Estudo UV II)**



Nota: P# = Placebo (Número de Acontecimentos/Número em Risco); A# = Adalimumab (Número de Acontecimentos/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 424 indivíduos incluídos na extensão a longo prazo, não-controlada, dos estudos UV I e UV II, 60 indivíduos foram considerados inelegíveis (p. ex. devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 364 doentes restantes, 269 doentes avaliáveis (74%) atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab em fase aberta. Com base na abordagem dos dados observados, 216 (80,3%) 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 178 (66,2%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, a MAVC foi melhorada ou mantida (deterioração de  $< 5$  letras) em 88,6% dos olhos. Os dados para além da semana 78 foram na generalidade consistentes com estes resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após



esse tempo. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo, 18% descontinuaram devido a acontecimentos adversos, e 8% 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.

### Uveíte Pediátrica

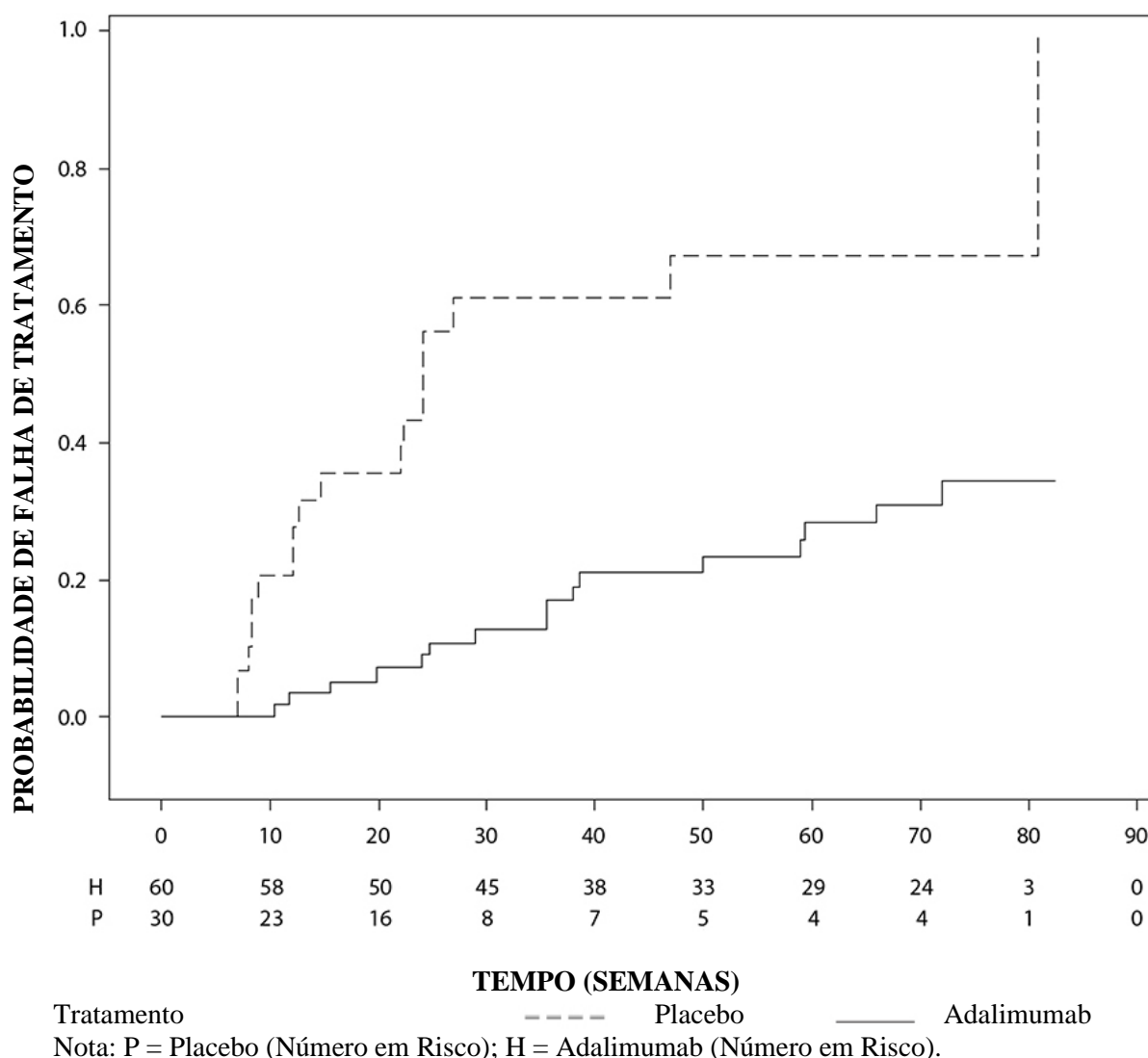
A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo randomizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte não infecciosa, anterior, associada a artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa, que foram refratários durante pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. Os doentes receberam placebo ou 20 mg de adalimumab (se < 30 kg) ou 40 mg de adalimumab (se  $\geq$  30 kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.

O objetivo primário foi o “tempo até falha do tratamento”. Os critérios determinantes para a falha de tratamento foram o agravamento ou a ausência de melhoria sustentada da inflamação ocular, melhoria parcial com desenvolvimento de comorbilidades oculares sustentadas ou agravamento das comorbilidades oculares, utilização de medicações concomitantes não permitidas e descontinuação do tratamento durante um longo período de tempo.

### Resposta clínica

O adalimumab reduziu significativamente o tempo até falha do tratamento, em comparação com o placebo (ver Figura 3,  $P < 0,0001$  do teste logarítmico). O tempo médio até falha do tratamento foi 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo médio até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. Adalimumab reduziu significativamente o risco de falha de tratamento em 75% relativamente ao placebo, conforme demonstrado pela taxa de risco (TR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento no Estudo da Uveíte Pediátrica**



### Imunogenicidade

É possível que se desenvolvam anticorpos antiadalimumab durante o tratamento. A formação de anticorpos antiadalimumab está associada 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 deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo adalimumab em um ou mais subgrupos 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 semivida 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 de 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 4 a 17 anos de idade, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos da semana 20 à 48) foram de  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102 % CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7 % CV) com metotrexato concomitante.

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

Em doentes com AIJ poliarticular com 2 anos a < 4 ou com 4 anos de idade ou com idade igual ou superior a 4 anos 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  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101 % CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e  $7,9 \pm 5,6$  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  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml com adalimumab sem metotrexato concomitante e  $11,8 \pm 4,3$  µg/ml com metotrexato concomitante.

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  $\pm$ DP das concentrações séricas de adalimumab foi aproximadamente  $7,4 \pm 5,8$  µg/ml (79 % CV).

Em doentes adultos 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 mínima de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml na semana 2 e semana 4. A média das concentrações séricas mínimas 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.

A exposição de adalimumab em doentes adolescentes com HS foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros doentes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada com entesite). A dose recomendada em adolescentes com hidradenite supurativa é de 40 mg em semanas alternadas. Uma vez que a exposição ao adalimumab pode ser afetada pelo tamanho corporal, adolescentes com um peso corporal mais elevado e resposta inadequada podem beneficiar da dose recomendada para os adultos de 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 mínima 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 mínima 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 sem ocultação 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 aleatorizados 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 aleatorizada, 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 de  $15,3 \pm 11,4$  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.

A exposição ao adalimumab em doentes pediátricos com uveíte foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros doentes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada com entesite). Não existem dados clínicos de exposição sobre a utilização de uma dose de carga em crianças  $< 6$  anos de idade. As exposições avaliadas indicam que na ausência de metotrexato, uma dose de carga pode levar a um aumento inicial da exposição sistémica.

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).

#### Relação de exposição-resposta em doentes pediátricos

Com base nos dados obtidos dos ensaios clínicos efetuados em doentes com AIJ (AIJ poliarticular e ARE), foi estabelecida uma relação da exposição-resposta entre as concentrações plasmáticas e a resposta PedACR 50. A concentração plasmática aparente de adalimumab que produz metade da probabilidade máxima de resposta PedACR 50 (EC50) foi de 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

As relações de exposição-resposta entre a concentração de adalimumab e a eficácia em doentes pediátricos com psoríase em placas crônica foram estabelecidas em PASI 75 e PGA limpo ou mínimo, respetivamente. PASI 75 e PGA limpo ou mínimo aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambas com um EC50 aparentemente idêntico de aproximadamente 4,5 µg/ml (95% CI 0,4-47,6 e 1,9-10,5, respetivamente).

### Eliminação

As análises de farmacocinética da população que incluíram dados relativos a mais de 1300 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 livre (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**

Citrato de sódio  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Histidina  
Cloridrato mono-hidratado de histidina  
Sorbitol  
Polissorbato 20  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da respetiva embalagem exterior para proteger da luz.

A seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia de Imraldi pode ser conservada até um período de 28 dias, até uma temperatura máxima de 25° C. A seringa ou caneta deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 28 dias.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

0,8 ml de solução injetável em seringa pré-cheia para dose única (vidro tipo I) com uma agulha de aço inoxidável, uma proteção de agulha rígida, um êmbolo de borracha (bromobutilo), uma haste do êmbolo, um corpo de proteção e uma flange para dedo para utilização do doente.

Embalagens de:

- 1 seringa pré-cheia, com 2 compressas embebidas em álcool
- 2 seringas pré-cheias, cada uma com 1 compressa embebida em álcool
- 4 seringas pré-cheias, cada uma com 1 compressa embebida em álcool
- 6 seringas pré-cheias, cada uma com 1 compressa embebida em álcool

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

0,8 ml de solução injetável em caneta pré-cheia para dose única para utilização do doente contendo uma seringa pré-cheia. A seringa no interior da caneta é fabricada em vidro tipo I com uma agulha de aço inoxidável, uma proteção de agulha rígida e um êmbolo de borracha (bromobutilo).

Embalagens de:

- 1 caneta pré-cheia, com 2 compressas embebidas em álcool
- 2 canetas pré-cheias, cada uma com 1 compressa embebida em álcool
- 4 canetas pré-cheias, cada uma com 1 compressa embebida em álcool
- 6 canetas pré-cheias, cada uma com 1 compressa embebida em álcool

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

EU/1/17/1216/001

EU/1/17/1216/002

EU/1/17/1216/003

EU/1/17/1216/004

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

EU/1/17/1216/005

EU/1/17/1216/006

EU/1/17/1216/007  
EU/1/17/1216/008

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

Data da primeira autorização: 24 de agosto de 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

▼ 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

Imraldi 40 mg/0,8 ml solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de dose única de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab.

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

### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol.  
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).  
Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite idiopática juvenil

##### *Artrite idiopática juvenil poliarticular*

Imraldi em associação com metotrexato é 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). Imraldi 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). O adalimumab não foi estudado em doentes com menos de 2 anos de idade.

##### *Artrite relacionada com entesite*

Imraldi é 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).

#### Psoríase pediátrica em placas

Imraldi é 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.

#### Doença de Crohn pediátrica



Imraldi é 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 e um corticosteroide e/ou um imunomodulador, ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas.

#### Hidradenite supurativa no adolescente

Imraldi é indicado no tratamento da hidradenite supurativa (acne inversa) ativa moderada a grave em adolescentes a partir dos 12 anos de idade com uma resposta inadequada à terapêutica sistémica convencional para a HS (ver secções 5.1 e 5.2).

#### Uveíte pediátrica

Imraldi é indicado no tratamento da uveíte pediátrica não infecciosa, anterior, crónica em doentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapêutica convencional, ou em que a terapêutica convencional é inapropriada.

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

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

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

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

#### Posologia

##### *População pediátrica*

##### Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 2 anos de idade

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

**Tabela 1 Dose de Imraldi 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

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida após 12 semanas de tratamento. Uma terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não respondam 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 Imraldi recomendada para doentes com artrite relacionada com entesite, a partir dos 6 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 2). Imraldi é administrado em semanas alternadas, por injeção subcutânea.

**Tabela 2 Dose de Imraldi em Doentes com Artrite Relacionada com Entesite**

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

O adalimumab não foi estudado em doentes com artrite relacionada com entesite com menos de 6 anos de idade.

#### *Psoríase pediátrica em placas*

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

**Tabela 3 Dose de Imraldi em Doentes com Psoríase em Placas**

Peso do Doente	Regime Posológico
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 Imraldi, 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.

#### *Hidradenite supurativa no adolescente (a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 kg de peso)*

Não existem estudos clínicos com adalimumab em doentes adolescentes com hidradenite supurativa.

A posologia de adalimumab nestes doentes foi determinada através de modelos farmacocinéticos e de simulação (ver secção 5.2).

A dose recomendada de Imraldi é de 80 mg na semana 0 seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início na semana 1 por injeção subcutânea.

Em doentes adolescentes que apresentem uma resposta terapêutica inadequada com 40 mg de Imraldi em semanas alternadas, deverá considerar-se um aumento da dose para 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

Durante o tratamento com Imraldi pode manter-se o tratamento com os antibióticos, se necessário. Recomenda-se que o doente use uma solução para lavagem antisséptica tópica nas lesões de HS, numa base diária, durante o tratamento com Imraldi.

Uma terapêutica continuada para além de 12 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada num doente que não responda dentro deste período de tempo.

Caso haja necessidade de interromper o tratamento, Imraldi pode ser reintroduzido conforme apropriado.

Recomenda-se que o risco e o benefício do tratamento continuado a longo prazo sejam avaliados periodicamente (ver dados em adultos na secção 5.1).

Não existe utilização relevante de Imraldi em crianças com menos de 12 anos para esta indicação.

#### Doença de Crohn pediátrica

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

**Tabela 4 Dose de Imraldi 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 em semanas alternadas
- ≥ 40 kg: 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas

Uma terapêutica continuada deve ser cuidadosamente considerada nos doentes que não respondem até à semana 12.

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

#### Uveíte pediátrica

A dose recomendada de Imraldi em doentes com uveíte pediátrica, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 5). Imraldi é administrado por injeção subcutânea.

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

**Tabela 5 Dose de Imraldi em Doentes com Uveíte Pediátrica**

<b>Peso do Doente</b>	<b>Regime Posológico</b>
< 30 kg	20 mg em semanas alternadas em associação com metotrexato
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas em associação com metotrexato

Quando se inicia o tratamento com Imraldi, pode ser administrada uma dose de carga de 40 mg em doentes < 30 kg ou 80 mg em doentes ≥ 30 kg, uma semana antes do início do tratamento de manutenção. Não existem dados clínicos relevantes sobre a utilização de uma dose de carga de adalimumab em crianças < 6 anos de idade (ver secção 5.2).

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

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

#### Compromisso renal e/ou hepático

Imraldi não foi estudado nesta população de doentes. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Imraldi é administrado por injeção subcutânea. Instruções completas de utilização estão disponíveis no folheto informativo.

Também estão disponíveis uma caneta pré-cheia de 40 mg e uma seringa pré-cheia de 40 mg para doentes que necessitam de administrar uma dose completa de 40 mg.

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

#### 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 Imraldi. Dado que a eliminação de adalimumab pode levar até quatro meses, a monitorização deve ser continuada durante este período de tempo.

O tratamento com Imraldi 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 histoplasmoze, coccidioidomicose, ou blastomicose, deverá ser considerado o risco e os benefícios do tratamento com Imraldi antes de iniciar a terapêutica (*ver Outras infeções oportunistas*).

Os doentes que desenvolvam uma nova infeção no decurso do tratamento com Imraldi, devem ser cuidadosamente monitorizados e submetidos a uma avaliação completa do diagnóstico. A administração de Imraldi 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 Imraldi 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 listerioze, 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 Imraldi, todos os doentes devem ser avaliados para despiste da presença de infeção por tuberculose tanto ativa como inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma avaliação 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 Imraldi 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 ponderada muito cuidadosamente.

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 Imraldi, e de acordo com as recomendações locais.

A utilização de um tratamento de profilaxia da tuberculose deve também ser considerada 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, antes do início do tratamento com Imraldi.

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 (p. ex., tosse persistente, emagrecimento/perda de peso, febre baixa, apatia) durante ou após a terapêutica com Imraldi.

#### *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 Imraldi 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 do vírus (p. ex., antígeno de superfície positivo). Alguns casos foram fatais. Antes do início do tratamento com Imraldi os doentes devem ser avaliados sobre 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 Imraldi 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, Imraldi 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 Imraldi em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico pré-existentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Imraldi 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 Imraldi 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 ao 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 Imraldi e instituir uma terapêutica apropriada.

## 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, 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 hepatoesplénico 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 hepatoesplénicos 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 adalimumab deve ser cuidadosamente considerado. O risco de desenvolvimento de linfoma hepatoesplénico de linfócitos T em doentes que recebam tratamento com Imraldi 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 retomado após o desenvolvimento de neoplasias. Deste modo deve-se ter em conta precaução adicional ao considerar o tratamento com adalimumab 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 Imraldi. 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 obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram notificados mais casos de 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 DPOC, 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 Imraldi. A descontinuação da terapêutica com Imraldi 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 aquando da vacinação com a vacina pneumocócica 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 adalimumab sejam atualizadas as vacinas, de acordo com o atual Programa Nacional de Vacinação.

Doentes tratados com adalimumab podem receber vacinas concomitantes, exceto vacinas vivas. Não se recomenda a administração de vacinas vivas (p. ex., vacina da BCG) a crianças com exposição intrauterina ao adalimumab, durante 5 meses após a última injeção de adalimumab 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. Imraldi deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Imraldi é contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Imraldi deve ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

### Processos autoimunes

O tratamento com Imraldi pode dar origem à formação de anticorpos autoimunes. Desconhece-se o impacto do tratamento a longo prazo com adalimumab no desenvolvimento de doenças autoimunes. Não deve ser administrado tratamento adicional com Imraldi 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 Imraldi (ver secção 4.8).

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



Em ensaios clínicos realizados com a administração concomitante de anakinra 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 anakinra, a associação de etanercept e outro antagonista-TNF pode também resultar em toxicidades semelhantes. Por conseguinte, não se recomenda a associação de adalimumab e anakinra (ver secção 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de adalimumab com outros biológicos DMARDS (p. ex., anakinra 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. Um doente que necessite de cirurgia durante o tratamento com Imraldi deve ser cuidadosamente monitorizado para o aparecimento de infeções, e devem ser tomadas medidas apropriadas. A experiência existente, 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.

### 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.

### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento também contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio 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 Imraldi e anakinra (ver secção 4.4 “Administração concomitante de biológicos-DMARDS ou antagonistas-TNF”).

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

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

### Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem considerar a utilização de um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com Imraldi.

### Gravidez

Um grande número de gravidezes (aproximadamente 2.100) recolhidas de forma prospetiva, em que ocorreu exposição a adalimumab, resultando em nados vivos com desfecho conhecido e incluindo mais de 1.500 com exposição durante o primeiro trimestre, não indica um aumento na taxa de malformações no recém-nascido.

Numa coorte prospetiva, foram incluídas 257 mulheres com artrite reumatoide (AR) ou doença de Crohn (DC) tratadas com adalimumab, pelo menos durante o primeiro trimestre, e 120 mulheres com AR ou DC não tratadas com adalimumab. O objetivo primário foi a prevalência de malformações congénitas *major* à nascença. A taxa de gravidezes que terminaram com pelo menos um nado vivo com uma malformação congénita *major* foi de 6/69 (8,7%) nas mulheres com AR tratadas com adalimumab e 5/74 (6,8%) nas mulheres com AR não tratadas (*odds ratio* (OR) não ajustada: 1,31, IC 95% 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nas mulheres com DC tratadas com adalimumab e 3/32 (9,4%) nas mulheres com DC não tratadas (OR não ajustada: 1,14, IC 95% 0,31-4,16). A OR ajustada (contabilizando as diferenças na avaliação basal) foi de 1,10 (IC 95% 0,45-2,73) com AR e DC combinadas. Não houve diferenças significativas entre as mulheres tratadas com adalimumab e não tratadas nos parâmetros secundários de abortos espontâneos, malformações congénitas menores, partos prematuros, tamanho à nascença e infeções graves ou oportunistas e não foi notificado qualquer nado morto ou neoplasia maligna. A interpretação dos dados deve ser cuidadosamente avaliada devido às limitações metodológicas do estudo, incluindo o pequeno tamanho da amostra e o desenho não aleatorizado.

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. Adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se estritamente necessário.

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 (p. ex., vacina da BCG) às crianças com exposição intrauterina ao adalimumab durante 5 meses após a última injeção de adalimumab da mãe durante a gravidez.

### Amamentação

Informação limitada publicada na literatura indica que adalimumab é excretado no leite materno em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano em concentrações de 0,1% a 1% do nível sérico materno. Quando administradas oralmente, as imunoglobulinas G sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não é esperado qualquer efeito nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Consequentemente, adalimumab pode ser usado durante a amamentação.

## Fertilidade

No se dispõe de dados pré-clínicos sobre os efeitos de adalimumab na fertilidade.

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

Imraldi pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Após a administração de Imraldi 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 9506 doentes no âmbito de ensaios principais controlados e sem ocultação 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 6089 doentes que receberam adalimumab e 3801 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 adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa 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 6 abaixo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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 classes de sistemas de órgãos (CSO).

**Tabela 6**  
**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 infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infecção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequentes	Infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmosse e infecção a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite <sup>1)</sup>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. 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 tiroide), melanoma**
	Raros	Leucemia <sup>1)</sup>
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico 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	Púrpura trombocitopénica idiopática

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
	frequentes	
	Raros	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário*	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose <sup>1)</sup> , vasculite
	Raros	Anafilaxia <sup>1)</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocalcemia, 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 desmielinizantes (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

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar <sup>1)</sup> , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar crônica obstrutiva, pneumonite, derrame pleural <sup>1)</sup>
	Raros	Fibrose pulmonar <sup>1)</sup>
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, alopecia <sup>1)</sup> , prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, escara
	Raros	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculite cutânea <sup>1)</sup> , reação cutânea liquenoide <sup>1)</sup>
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite <sup>1)</sup>

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	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
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 aumentado), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível de desidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alterações de cicatrização

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

\*\* incluindo estudos de extensão sem ocultação

<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 infecções 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 infecções consistiam principalmente em nasofaringite, infecções do aparelho respiratório superior e sinusite. A maioria dos doentes prosseguiu o tratamento com adalimumab após resolução da infeção.

A incidência de infecções 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 com adultos e pediátricos controlados e sem ocultação com adalimumab, foram notificadas infecções graves (incluindo infecções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infecções oportunistas invasivas (p. ex., 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 um 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 ensaios clínicos 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 ensaios clínicos 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. Não se observaram neoplasias em 60 doentes pediátricos com uma exposição de 58,4 doentes-ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com uveíte.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos em adultos com adalimumab com pelo menos 12 semanas de duração, 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 se associam estes ensaios controlados com os estudos de extensão sem ocultação a decorrer e concluídos, com uma mediana de duração de aproximadamente 3,3 anos incluindo 6.427 doentes e mais de 26.439 doentes/ano com 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 melanoma 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 de janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de neoplasias é de aproximadamente de 2,7 por 1.000 doentes/ano de tratamento. As taxas notificadas de neoplasias cutâneas não melanomas e linfomas são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1000 doentes/ano de 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 nos 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 e artrite psoriática, com um período de controlo compreendido entre 4 a 104 semanas, os aumentos de ALT  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  LNS em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades compreendidas entre os 2 e < 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  LNS ocorreram em 2,6% (5/192) dos doentes que 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  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  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 por semana a partir da semana 4), em doentes com hidradenite supurativa, com um período de controlo compreendido entre 12 e 16 semanas, os aumentos de ALT  $\geq 3 \times$  LNS ocorreram em 0,3% dos doentes tratados com adalimumab e em 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 em semanas alternadas a partir da semana 1), em doentes adultos com uveíte, durante 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  $ALT \geq 3 \times LNS$  ocorreram em 2,4% dos doentes tratados com adalimumab e em 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 a 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, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-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

Imraldi é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet 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 da 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 idiopática juvenil (AIJ)*

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

A segurança e eficácia do adalimumab foram avaliadas 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 de introdução sem ocultação (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 7.

**Tabela 7**  
**Distribuição dos doentes por idade e dose de adalimumab recebida durante a fase OL LI**

<b>Grupo etário</b>	<b>Número de doentes na avaliação basal N (%)</b>	<b>Dose mínima, média e máxima</b>
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 com dupla ocultação (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  $\geq 30\%$  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 sem ocultação.

**Tabela 8**  
**Respostas Pediátricas ACR 30 no estudo AIJ**

Estratificação	MTX		Sem MTX	
Fase				
OL-LI 16 semanas				
Resposta Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de eficácia				
Duplamente cego 32 semanas	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 Ped 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 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 (BSA) 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 devida 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 de 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.

#### *Adultos com 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 no tratamento da artrite reumatoide 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 antireumático 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 sem ocultação 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, leflunomide, hidroxicloroquina, sulfassalazina 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 sem ocultação 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 primário 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 9, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

**Tabela 9**  
**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 b/ 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	-	-	-	-	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	-	-	-	-	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	-	-	-	-	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

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

- Não aplicável

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 sem ocultação 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 aleatorizados para 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%) 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 após ao início do tratamento, respostas ACR 20 e 50 estatisticamente significativas comparadas 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 10).

**Tabela 10**  
**Respostas ACR no Estudo AR V**  
**(percentagem de doentes)**

<b>Resposta</b>	<b>MTX n = 257</b>	<b>Adalimumab n = 274</b>	<b>Adalimumab/ MTX n = 268</b>	<b>Valor p<sup>a</sup></b>	<b>Valor p<sup>b</sup></b>	<b>Valor p<sup>c</sup></b>
<b>ACR 20</b>						
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
<b>ACR 50</b>						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
<b>ACR 70</b>						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> 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 sem ocultação do estudo AR V, as percentagens de resposta ACR foram mantidas quando acompanhados até 10 anos. Dos 542 doentes que foram aleatorizados para 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 na atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ( $p = 0,447$ ). Dos 342 doentes incluídos na extensão sem ocultação do estudo, originalmente aleatorizados para adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7 %) apresentaram remissão aos 10 anos.

### 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 11).

Na extensão sem ocultação do estudo AR 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 11**  
**Alteração Média Radiológica durante 12 meses no Estudo AR III**

	<b>Placebo/ MTX<sup>a</sup></b>	<b>Adalimumab/MTX 40 mg em semanas alternadas</b>	<b>Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % Intervalo de confiança<sup>b</sup>)</b>	<b>valor p</b>
<b>Escala Total de Sharp</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
<b>Escala de Erosão</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
<b>Escala de JSN<sup>d</sup></b>	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 12).



**Tabela 12**  
**Alteração Média Radiológica durante a Semana 52 no Estudo AR V**

	<b>MTX</b> <b>N = 257</b> <b>(95 %</b> <b>intervalo de</b> <b>confiança)</b>	<b>Adalimumab</b> <b>N = 274</b> <b>(95 %</b> <b>intervalo de</b> <b>confiança)</b>	<b>Adalimumab/MTX</b> <b>N = 268</b> <b>(95 % intervalo de</b> <b>confiança)</b>	<b>Valor</b> <b>p<sup>a</sup></b>	<b>Valor</b> <b>p<sup>b</sup></b>	<b>Valor</b> <b>p<sup>c</sup></b>
<b>Escala Total de Sharp</b>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Escala de Erosão</b>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>Escala de JSN</b>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> 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

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 sem ocultação 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 para 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 melhoria na função física e continuaram o tratamento mantiveram melhoria durante a semana 520 (120 meses) no tratamento sem ocultação. 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 sem ocultação do estudo, as melhorias na função física foram mantidas ao longo dos 10 anos de tratamento.

### *Psoríase pediátrica em placas*

A eficácia do adalimumab foi avaliada num estudo aleatorizado em dupla ocultação, controlado, em 114 doentes pediátricos a partir dos 4 anos de idade, com psoríase em placas crónica grave (definida por um *Physician's Global Assessment* (PGA)  $\geq 4$  ou envolvimento BSA  $> 20\%$  ou envolvimento BSA  $> 10\%$  com lesões muito espessas, ou *Psoriasis Area and Severity Index* (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 13**  
**Resultados de Eficácia às 16 Semanas na Psoríase Pediátrica em Placas**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas N = 38
<b>PASI 75<sup>b</sup></b>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
<b>PGA: Limpo/mínimo<sup>c</sup></b>	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 de estudo sem ocultação, 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.

### *Psoríase em placas em adultos*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase crónica em placas (BSA  $\geq 10\%$  e PASI  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ), que foram candidatos a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. 73% dos doentes envolvidos nos estudos I e II na Psoríase, receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e a eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo aleatorizado 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 na linha de base), após 16 semanas de terapêutica, entraram no período B e receberam 40 mg de adalimumab sem ocultação, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta  $\geq$  PASI 75 à semana 33 e foram originalmente aleatorizados para uma terapêutica ativa no Período A, foram de novo aleatorizados 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 média na linha de base PASI foi 18,9 e a pontuação do PGA foi classificada 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 até 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 média na linha de base 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 sem ocultação, 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 14 e 15).

**Tabela 14**  
**Estudo I na Psoríase (REVEAL) - Resultados de Eficácia às 16 Semanas**

	<b>Placebo</b> <b>N = 398</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas</b> <b>alternadas</b> <b>N = 814</b> <b>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 PASI 75 calculada como uma taxa ajustada

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab vs. Placebo

**Tabela 15**  
**Estudo II na Psoríase (CHAMPION) - Resultados de Eficácia em 16 Semanas**

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab</b> <b>40 mg em</b> <b>semanas</b> <b>alternadas</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
<b><math>\geq</math> 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 vs. placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab vs. metotrexato

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab vs. metotrexato

No estudo I na Psoríase, 28 % dos doentes que tiveram resposta PASI 75 e que foram de novo aleatorizados para 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  $< \text{PASI } 50$  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 aleatorização com placebo e que depois foram envolvidos em ensaios de extensão sem ocultação, 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, recebeu tratamento contínuo com adalimumab no estudo I na Psoríase, durante 52 semanas, e continuou com adalimumab no ensaio de extensão sem ocultação. 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 sem ocultação (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 sem ocultação (total de 160 semanas).

Um total de 347 doentes respondedores estáveis participou numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento, no estudo de extensão sem ocultação. 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 apresentou 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 sem ocultação, 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 sem ocultação 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 16). Adalimumab demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo ( $\text{BSA} \geq 10\%$  (60% dos doentes) e  $\text{BSA} < 10\%$  e  $\geq 5\%$  (40% dos doentes)).

**Tabela 16**  
**Estudo IV na Psoríase Resultados de Eficácia às 16, 26 e 52 Semanas**

Objetivo	Semana 16 Controlado por Placebo		Semana 26 Controlado por Placebo		Semana 52 Sem ocultação
	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
<b>≥ mNAPSI 75 ( %)</b>	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
<b>PGA-F limpo/mínimo e ≥ 2-índice de melhoria ( %)</b>	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
<b>Alteração percentual na Avaliação Ungueal Total NAPSI ( %)</b>	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p< 0,001, adalimumab vs. placebo

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

#### *Hidradenite supurativa no adolescente*

Não existem estudos clínicos com adalimumab em doentes adolescentes com HS. A eficácia de adalimumab no tratamento de doentes adolescentes com HS é avaliada com base na eficácia e na relação de exposição-resposta demonstradas em doentes adultos com HS, considerando a probabilidade de que o curso da doença, fisiopatologia e efeitos da medicação sejam substancialmente semelhantes aos dos adultos com os mesmos níveis de exposição. A segurança da dose recomendada de adalimumab nos adolescentes com HS é baseada no perfil de segurança de adalimumab nas várias indicações, em doentes adultos e pediátricos, em doses semelhantes ou mais frequentes (ver secção 5.2).

#### *Hidradenite supurativa em adultos*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e num estudo de extensão sem ocultação, 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 estágio 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-aleatorizados 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 aleatorizados 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-aleatorizados 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 aleatorizados 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 sem ocultação, 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 antisséptico tópico de lavagem diária.

### Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas drenantes foram avaliadas utilizando o índice *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; pelo menos 50% de redução na contagem do número total dos abscessos e nódulos inflamatórios, sem aumento na contagem de abscessos e sem aumento de fístulas 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 17). Os doentes tratados com adalimumab apresentaram uma redução significativa do risco de agravamento da doença, durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

**Tabela 17**  
**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
<b>Hidradenite Suppurativa Resposta Clínica (HiSCR)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
<b>≥ 30 % Redução da dor na pele<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

\* p < 0,05, \*\*\*p < 0,001, adalimumab *versus* placebo

<sup>a</sup> Em todos os doentes aleatorizados.

<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 fístulas 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% vs 11,4%, respetivamente) e de fístulas drenantes (30,0% vs 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).

Os doentes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à semana 12, com 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 18).

**Tabela 18**  
**Proporção de doentes<sup>a</sup> que alcançaram HiSCR<sup>b</sup> às Semanas 24 e 36 após Realocação de tratamento de Adalimumab Semanal à Semana 12**

	<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>
<b>Semana 24</b>	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
<b>Semana 36</b>	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 por semana durante 96 semanas não identificou novos resultados 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 reintrodução de adalimumab 40 mg semanal, voltou a atingir níveis semelhantes aos observados antes da suspensão (56,0%).

#### *Doença de Crohn pediátrica*

Adalimumab foi avaliado num estudo multicêntrico, aleatorizado, 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 corticoesteróide e/ou um imunomodulador) na DC. Doentes que também deixaram de responder ou tornaram-se intolerantes ao infliximab.

Todos os doentes receberam terapêutica de indução sem ocultação 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 aleatorizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme Tabela 19.

**Tabela 19**  
**Regime de manutenção**

<b>Peso do 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  $\leq 10$ .

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação na linha de base) são apresentadas na Tabela 20. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 21.

**Tabela 20**  
**Estudo de DC Pediátrica**  
**Resposta e Remissão Clínica PCDAI**

	<b>Dose Padrão 40/20 mg semanas alternadas N = 93</b>	<b>Baixa Dose 20/10 mg 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

\* Valor p para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose

**Tabela 21**  
**Estudo de DC Pediátrica**  
**Descontinuação de Corticosteroides ou Imunomoduladores e Remissão das Fístulas**

	<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 fístulas<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 fístulas, 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 sem ocultação. 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.



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 aleatorizados, 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 aleatorizados 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 aleatorizados 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 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 sem ocultação na semana 0 e 40 mg na semana 2. Na semana 4, os doentes foram aleatorizados 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 do estudo DC I e estudo DC II são apresentadas na Tabela 22.

**Tabela 22**  
**Indução da remissão e resposta clínica**  
**(Porcentagem de Doentes)**

	Estudo DC I: Doentes não tratados previamente com Infliximab			Estudo DC II: Doentes tratados com Infliximab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
<b>Semana 4</b>					
<b>Remissão clínica</b>	12%	24%	36% *	7%	21% *
<b>Resposta clínica (CR-100)</b>	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 regimes 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**  
**(Porcentagem de Doentes)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Adalimumab em semanas alternadas</b>	<b>40 mg Adalimumab todas as semanas</b>
<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 $\geq 90$ 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 $\geq 90$ 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% de doentes em manutenção com placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na semana 4 beneficiam de uma terapêutica de manutenção continuada até à 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 num estudo sem ocultação. 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 (QDII) na semana 4 em doentes aleatorizados 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.

#### Uveíte Pediátrica

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte não infecciosa, anterior, associada a artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa, que foram refratários durante pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. Os doentes receberam placebo ou 20 mg de

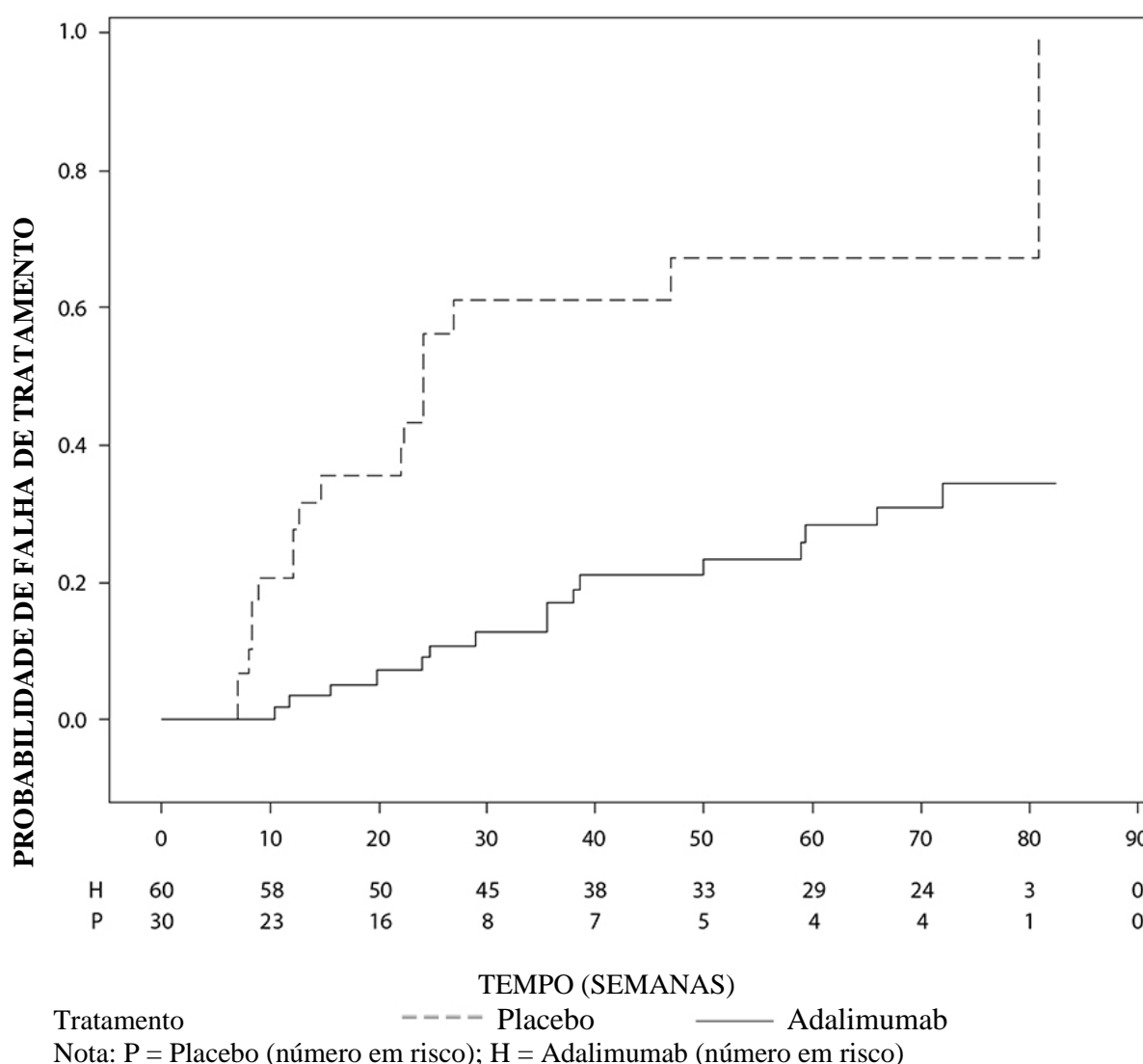
adalimumab (se < 30 kg) ou 40 mg de adalimumab (se  $\geq 30$  kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.

O objetivo primário foi o “tempo até falha do tratamento”. Os critérios determinantes para a falha de tratamento foram o agravamento ou a ausência de melhoria sustentada da inflamação ocular, melhoria parcial com desenvolvimento de comorbidades oculares sustentadas ou agravamento das comorbidades oculares, utilização de medicações concomitantes não permitidas e descontinuação do tratamento durante um longo período de tempo.

### Resposta clínica

O adalimumab reduziu significativamente o tempo até falha do tratamento, em comparação com o placebo (ver Figura 1,  $P < 0,0001$  do teste logarítmico). O tempo médio até falha do tratamento foi 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo médio até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. Adalimumab reduziu significativamente o risco de falha de tratamento em 75% relativamente ao placebo, conforme demonstrado pela taxa de risco (TR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento no estudo da Uveíte Pediátrica**



*Uveíte no adulto*

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 aleatorizados, 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).

Os doentes que completaram os estudos UV I e UV II foram elegíveis para participar num estudo de extensão a longo prazo, não-controlado, com uma duração inicialmente planeada de 78 semanas. Foi permitido aos doentes continuarem com a medicação do estudo para além da semana 78 até terem acesso ao adalimumab.

### 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 24). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do adalimumab, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 2).

**Tabela 24**  
**Tempo até Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II**

Análise Tratamento	N	Falha N (%)	Tempo médio até Falha do Tratamento (meses)	TR <sup>a</sup>	IC 95 % para TR <sup>a</sup>	Valor <i>P</i> <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

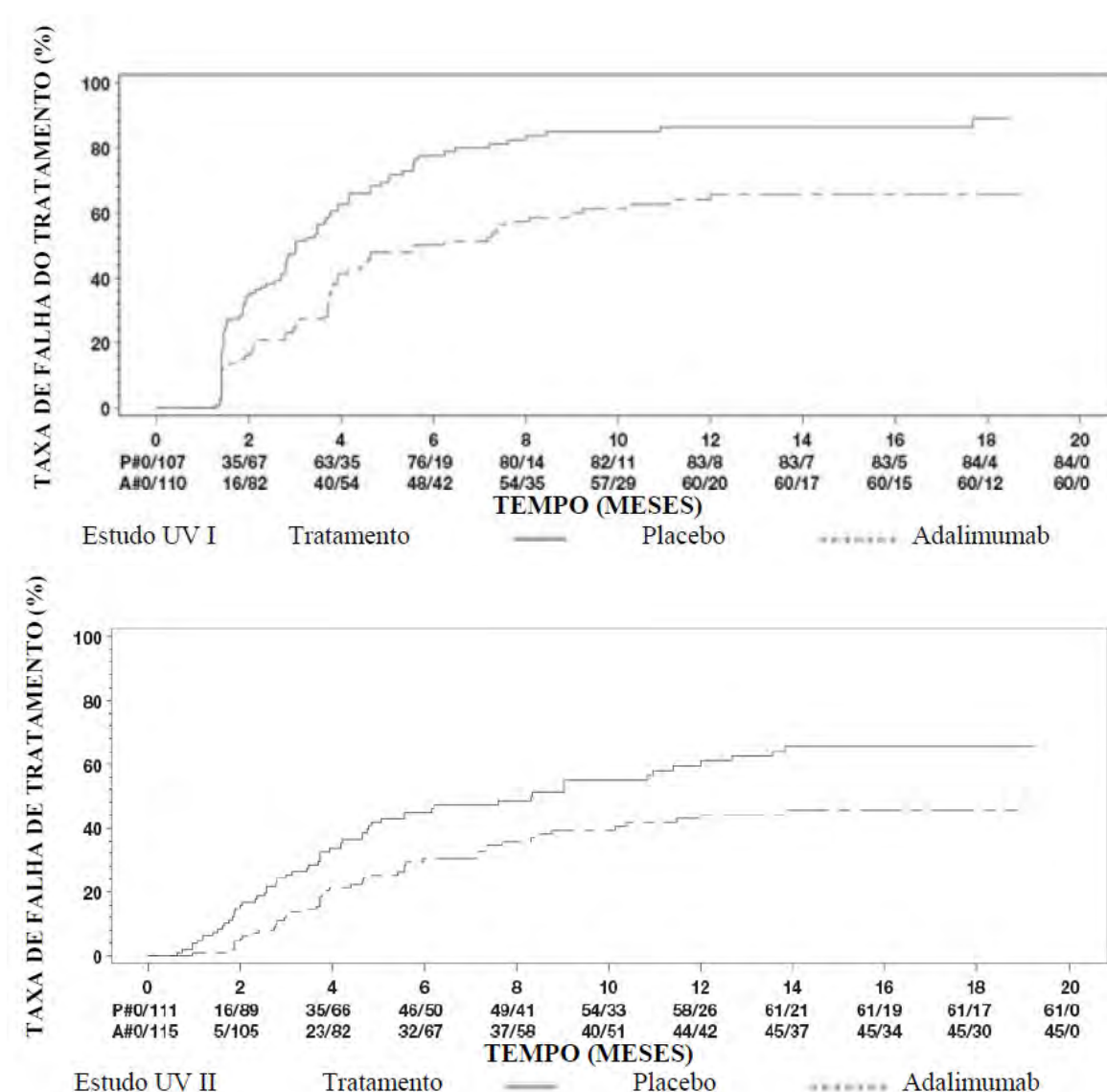
Nota: O tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 (estudo UV I), ou à ou após a semana 2 (estudo UV II), foi registado como acontecimento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não a falha de tratamento, foram censurados no momento dos abandonos.

<sup>a</sup> TR (Taxa de Risco) de adalimumab vs placebo através da regressão de risco proporcional com o fator de 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 acontecimento.

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o Tempo para Falha do Tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I) ou à Semana 2 (Estudo UV II)**



Nota: P# = Placebo (Número de Acontecimentos/Número em Risco); A# = Adalimumab (Número de Acontecimentos/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 424 indivíduos incluídos na extensão a longo prazo, não-controlada, dos estudos UV I e UV II, 60 indivíduos foram considerados inelegíveis (p. ex. devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 364 doentes restantes, 269 doentes avaliáveis (74%) atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab em fase aberta. Com base na abordagem dos dados observados, 216 (80,3%) 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 178 (66,2%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, a MAVC foi melhorada ou mantida (deterioração de  $< 5$  letras) em 88,6% dos olhos. Os dados para além da semana 78 foram na generalidade consistentes com estes resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após

esse tempo. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo, 18% descontinuaram devido a acontecimentos adversos, e 8% 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 ao 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

É possível que se desenvolvam anticorpos antiadalimumab durante o tratamento. A formação de anticorpos antiadalimumab está associada 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 subgrupos 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 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 4 a 17 anos de idade, 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 a < 4 anos de idade ou com idade igual ou superior a 4 anos 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 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).

A exposição de adalimumab em doentes adolescentes com HS foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros doentes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada com entesite). A dose recomendada em adolescentes com hidradenite supurativa é de 40 mg em semanas alternadas. Uma vez que a exposição ao adalimumab pode ser afetada pelo

tamanho corporal, adolescentes com um peso corporal mais elevado e resposta inadequada podem beneficiar da dose recomendada para os adultos de 40 mg todas as semanas.

Em doentes pediátricos com DC moderada a grave, a dose de indução de adalimumab sem ocultação 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 aleatorizados 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  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml para doentes  $\geq 40$  kg (160/80 mg) e  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/ml para doentes  $< 40$  kg (80/40 mg).

Nos doentes que mantiveram a terapêutica aleatorizada, a média ( $\pm$ DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml para o grupo Dose Padrão e  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/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 de  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, semanalmente) e  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, semanalmente).

A exposição ao adalimumab em doentes pediátricos com uveíte foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros doentes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada com entesite). Não existem dados clínicos de exposição sobre a utilização de uma dose de carga em crianças  $< 6$  anos de idade. As exposições avaliadas indicam que na ausência de metotrexato, uma dose de carga pode levar a um aumento inicial da exposição sistémica.

#### Relação de exposição-resposta em doentes pediátricos

Com base nos dados obtidos dos ensaios clínicos efetuados em doentes com AIJ (AIJ poliarticular e ARE), foi estabelecida uma relação da exposição-resposta entre as concentrações plasmáticas e a resposta PedACR 50. A concentração plasmática aparente de adalimumab que produz metade da probabilidade máxima de resposta PedACR 50 (EC50) foi de 3  $\mu$ g/ml (95% CI: 1-6  $\mu$ g/ml).

As relações de exposição-resposta entre a concentração de adalimumab e a eficácia em doentes pediátricos com psoríase em placas crónica foram estabelecidas em PASI 75 e PGA limpo ou mínimo, respetivamente. PASI 75 e PGA limpo ou mínimo aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambas com um EC50 aparentemente idêntico de aproximadamente 4,5  $\mu$ g/ml (95% CI 0,4-47,6 e 1,9-10,5, respetivamente).

#### Adultos

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 ( $\sim$ 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 semivida 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 estacionário foram de aproximadamente 5  $\mu$ g/ml (sem administração concomitante de metotrexato) e de 8 a 9  $\mu$ g / ml (com administração concomitante de metotrexato), respetivamente. Os níveis séricos de vale de adalimumab em estado estacionário aumentaram quase proporcionalmente à dose após a administração por via subcutânea de 20, 40 e 80 mg em semanas alternadas e semanalmente.

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

Em doentes adultos 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 mínima de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml na semana 2 e semana 4. A média das concentrações séricas mínimas 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 mínima 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 mínima 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 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 1300 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 livre (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 cinomólogos 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**



Citrato de sódio  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Histidina  
Cloridrato mono-hidratado de histidina  
Sorbitol  
Polissorbato 20  
Água para preparações injetáveis

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

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

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Imraldi 40 mg solução injetável em frasco para injetáveis (vidro tipo I), provido de rolha de borracha, cápsula metálicas em alumínio e cápsula de fecho de abertura fácil.

1 embalagem com 2 caixas cada, contendo:

1 frasco para injetáveis (0,8 ml de solução estéril), 1 seringa para injeção vazia estéril, 1 agulha,  
1 adaptador de frasco para injetáveis e 2 compressas embebidas em álcool.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616LR Delft  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1216/009

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

Data da primeira autorização: 24 de agosto de 2017

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Biogen Inc.  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
North Carolina  
27709  
Estados Unidos

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n. 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-

risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da comercialização de Imraldi em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) tem de acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo modalidades de distribuição e todos os outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente. O programa educacional consiste num Cartão de Segurança do Doente.

**Os Cartões de Segurança do Doente** devem incluir os seguintes elementos-chave:

- infeções graves
- tuberculose
- cancro
- doenças do sistema nervoso
- vacinas

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE SERINGA PRÉ-CHEIA)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imraldi 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
adalimumab

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis. Ver folheto informativo para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável

1 seringa pré-cheia

2 compressas embebidas em álcool

2 seringas pré-cheias

2 compressas embebidas em álcool

4 seringas pré-cheias

4 compressas embebidas em álcool

6 seringas pré-cheias

6 compressas embebidas em álcool

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não remover a tampa da agulha antes de estar pronto para a injeção.

Abrir.

Para utilização única.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.



**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a seringa na embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1216/001 1 seringa pré-cheia

EU/1/17/1216/002 2 seringas pré-cheias

EU/1/17/1216/003 4 seringas pré-cheias

EU/1/17/1216/004 6 seringas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imraldi 40 mg

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imraldi 40 mg injeção  
adalimumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

40 mg/0,8 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE CANETA PRÉ-CHEIA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imraldi 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
adalimumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis. Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável

1 caneta pré-cheia

2 compressas embebidas em álcool

2 canetas pré-cheias

2 compressas embebidas em álcool

4 canetas pré-cheias

4 compressas embebidas em álcool

6 canetas pré-cheias

6 compressas embebidas em álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não remover a tampa da agulha antes de estar pronto para a injeção.

Não existe nenhum botão na caneta pré-cheia.

Abrir.

Para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a caneta na embalagem exterior para a proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1216/005 1 caneta pré-cheia  
EU/1/17/1216/006 2 canetas pré-cheias  
EU/1/17/1216/007 4 canetas pré-cheias  
EU/1/17/1216/008 6 canetas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imraldi 40 mg

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imraldi 40 mg injeção  
adalimumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

40 mg/0,8 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE FRASCO PARA INJETÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imraldi 40 mg/0,8 ml solução injetável  
adalimumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis. [Ver folheto informativo para mais informações.](#)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[solução injetável](#)

Contém 2 embalagens cada para uma única injeção

**Contém 2 embalagens e cada embalagem contém:**

1 frasco para injetáveis

1 seringa para injeção estéril

1 agulha estéril

1 adaptador de frasco para injetáveis estéril

2 compressas embebidas em álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir.

Para utilização única.

Para uso pediátrico.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.



**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1216/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imraldi 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERIOR (EMBALAGEM DE FRASCO PARA INJETÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imraldi 40 mg/0,8 ml solução injetável  
adalimumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis. Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

solução injetável

1 frasco para injetáveis

1 seringa para injeção estéril

1 agulha estéril

1 adaptador de frasco para injetáveis estéril

2 compressas embebidas em álcool

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir.

Apenas para utilização única.

Para uso pediátrico.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1216/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imraldi 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Imraldi 40 mg/0,8 ml injeção  
adalimumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

40 mg/0,8 ml

**6. OUTROS**

Apenas para utilização única

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Imraldi 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia**

Adalimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico também lhe dará um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Imraldi. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo durante o tratamento e durante 4 meses após a última injeção Imraldi (sua ou do seu filho).
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Imraldi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Imraldi
3. Como utilizar Imraldi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imraldi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

#### **1. O que é Imraldi e para que é utilizado**

Imraldi contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (de defesa) do seu corpo.

Imraldi destina-se ao tratamento de:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite,
- espondilite anquilosante,
- espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante
- artrite psoriática,
- psoríase,
- hidradenite supurativa,
- doença de Crohn,
- colite ulcerosa e
- uveíte não infecciosa.

A substância ativa de Imraldi, adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico.

O alvo do adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF $\alpha$ , Imraldi diminui o processo inflamatório destas doenças.

### Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Imraldi é usado no tratamento da artrite reumatoide no adulto. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, ser-lhe-á administrado Imraldi para tratar a sua artrite reumatoide.

Imraldi pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Imraldi consegue retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Imraldi é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Imraldi pode ser administrado isoladamente.

### Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias das articulações que surgem normalmente pela primeira vez na infância.

Imraldi é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Os doentes podem ser tratados inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como, por exemplo, o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, os doentes receberão Imraldi para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

### Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Imraldi é usado no tratamento da espondilite anquilosante e da espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

### Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações associada a psoríase.

Imraldi é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Imraldi consegue retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

### Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha, o que pode



ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Imraldi é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos. Imraldi também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 30 kg, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

#### Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abscessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Imraldi é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Imraldi pode reduzir o número de nódulos e abscessos existentes, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi.

#### Doença de Crohn em crianças e adultos

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Imraldi é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

#### Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino.

Imraldi é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

#### Uveíte não infecciosa em adultos e crianças

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afecta diferentes partes do olho.

Imraldi é usado no tratamento da

- Uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos
- Uveíte não infecciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade

Esta inflamação pode levar a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Imraldi atua através da redução da inflamação.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Imraldi**

### **Não utilize Imraldi**

- se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.
- se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Imraldi.

#### Reação alérgica

- Se tiver **reações alérgicas** com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Imraldi e contacte imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

#### Infeção

- Se tiver uma **infeção**, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Imraldi. Se tiver quaisquer dúvidas, contacte o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Imraldi. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, outras infeções oportunistas (infeções invulgares associadas a um sistema imunitário enfraquecido) e sepsia (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Imraldi.

#### Tuberculose

- Uma vez que foram notificados casos de **tuberculose** em doentes tratados com Imraldi, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Imraldi. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada e exames de despiste (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no Cartão de Segurança do Doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

#### Viajar/infeção recorrente

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.
- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

#### Vírus da hepatite B

- Informe o seu médico se é um portador do **vírus da Hepatite B (HBV)**, se tem infeção pelo HBV ativa ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Imraldi pode reativar a infeção pelo HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção pelo HBV pode pôr a sua vida em risco.

### Idade superior a 65 anos

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Imraldi. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Imraldi. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

### Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se vai ser submetido a uma **intervenção cirúrgica ou dentária**, informe o seu médico que está a tomar Imraldi. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Imraldi.

### Doença desmielinizante

- Se sofre ou vier a desenvolver uma **doença desmielinizante** (uma doença que afeta a camada isoladora em redor dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Imraldi. Se tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

### Vacinas

- Certas **vacinas** contêm formas enfraquecidas mas vivas de bactérias e vírus causadores de doenças e estas vacinas não devem ser administradas em conjunto com Imraldi. Consulte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Imraldi, se possível, recebam todas as vacinas planeadas para a sua idade. Se utilizar Imraldi durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até cerca de cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Imraldi durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

### Insuficiência cardíaca

- Se sofre de **insuficiência cardíaca ligeira** e está a ser tratado com Imraldi, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Imraldi.

### Febre, nódoas negras, perdas de sangue ou aspeto pálido

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas para combater infeções ou ajudar a parar hemorragias. Caso verifique **febre** que se mantenha, tiver **nódoas negras** ou **perdas de sangue** muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito **pálido**, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

### Cancro

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de **cancro** em crianças e adultos tratados com Imraldi ou com outros antagonistas TNF $\alpha$ . Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se toma Imraldi o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Imraldi, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave.

Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Imraldi.

- Adicionalmente, foram observados casos de **neoplasias cutâneas não-melanomas** em doentes tratados com Imraldi. Se aparecerem novas áreas de pele danificada durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de marcas ou áreas de danos existentes, informe o seu médico.
- Existem casos de **cancros, para além de linfoma**, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas TNF $\alpha$ . Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador TNF $\alpha$  é apropriado para si.

### Sintomas sugestivos de uma síndrome tipo lúpus

- Em raras ocasiões, o tratamento com Imraldi pode dar origem a sintomas sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como inesperada erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou cansaço.

### **Crianças e adolescentes**

- Não utilizar Imraldi em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.
- Não utilizar a seringa pré-cheia de 40 mg se forem recomendadas doses diferentes de 40 mg.

### **Outros medicamentos e Imraldi**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Imraldi pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Imraldi com medicamentos contendo as substâncias ativas anakinra ou abatacept devido ao risco elevado de infeções graves. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

### **Gravidez e amamentação**

- Deverá considerar a utilização de contraceção adequada para evitar a gravidez e continuar a utilizá-la durante pelo menos 5 meses após a última injeção de Imraldi.
- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar esta terapêutica.
- Imraldi só deve ser utilizado durante a gravidez se necessário.
- De acordo com um estudo na gravidez, não houve risco mais elevado de malformações congénitas quando a mãe recebeu adalimumab durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam adalimumab.
- Imraldi pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a sua gravidez utilizar Imraldi, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção
- É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Imraldi durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Imraldi pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Imraldi pode ter vertigens e alterações da visão.

### **Imraldi contém sódio e sorbitol**

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

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

### **3. Como utilizar Imraldi**

Utilize este medicamento sempre exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Adultos com artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Imraldi é injetado debaixo da pele (via subcutânea). A dose habitual em adultos com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante e em doentes com artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab administrados a cada duas semanas, numa dose única.

Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Imraldi. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Imraldi pode ser usado isoladamente.

Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Imraldi, o seu médico pode decidir administrar 40 mg de adalimumab semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

#### Crianças, adolescentes e adultos com artrite idiopática juvenil poliarticular

*Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual a 10 kg ou inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas.

*Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas.

#### Crianças, adolescentes e adultos com artrite relacionada com entesite

*Crianças, adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual a 15 kg e inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas.

*Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com psoríase

A dose habitual inicial em adultos com psoríase é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg administrados em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a injetar Imraldi de acordo com as indicações do seu médico. Dependendo da sua resposta, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

### Crianças e adolescentes com psoríase em placas

*Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de uma dose inicial de 20 mg seguida de 20 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.

Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg

A dose recomendada de Imraldi é de uma dose inicial de 40 mg seguida de 40 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.

### Adultos com hidradenite supurativa

A dose habitual inicial na hidradenite supurativa é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de uma dose de 80 mg (duas injeções de 40 mg no mesmo dia) duas semanas mais tarde. Após mais duas semanas, continue com uma dose de 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas, conforme prescrito pelo seu médico. Recomenda-se que utilize diariamente uma solução de lavagem antisséptica nas áreas afetadas.

Adolescentes com hidradenite supurativa entre os 12 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg

A dose recomendada de Imraldi é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguidos de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada com Imraldi 40 mg em semanas alternadas, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Recomenda-se que utilize diariamente uma solução de lavagem antisséptica nas áreas afetadas.

### Adultos com doença de Crohn

A dose habitual inicial na doença de Crohn é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, começando duas semanas após a dose inicial. Se é necessário um efeito mais rápido, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguidos de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), duas semanas após a dose inicial e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

### Crianças e adolescentes com doença de Crohn

*Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg*

A dose habitual inicial é de 40 mg seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o seu médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

*Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg*

A dose habitual inicial é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose

inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguidos de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual de Imraldi em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos) na Semana 0, e 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) na Semana 2, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual inicial em adultos com uveíte não infecciosa é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a injetar Imraldi durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Na uveíte não infecciosa, pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Imraldi. Imraldi pode ser usado isoladamente.

#### Crianças e adolescentes com uveíte não infecciosa, crónica, a partir dos 2 anos de idade

##### *Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg*

A dose habitual de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O médico da sua criança pode também prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.

##### *Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose habitual de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O seu médico pode também prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.

#### **Modo e via de administração**

Imraldi é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea). Para instruções de utilização, ver secção 7.

#### **Se utilizar mais Imraldi do que deveria**

Se injetar acidentalmente Imraldi mais frequentemente do que deveria, contacte o seu médico ou farmacêutico e explique que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Imraldi**

Caso se tenha esquecido de autoadministrar uma injeção, deve injetar a próxima dose de Imraldi logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

#### **Se parar de utilizar Imraldi**

A decisão de parar de utilizar Imraldi deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após a interrupção do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários - é ligeira a moderada. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários até 4 meses ou mais após a última injeção de Imraldi.

**Procure urgentemente assistência médica** se tiver algum dos seguintes sintomas:

- pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

**Informe logo que possível** o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- sensação de fraqueza ou cansaço;
- tosse;
- formigueiro;
- dormência;
- visão dupla;
- sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, hemorragias, palidez

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com adalimumab:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção cutânea;
- dor nos músculos.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções intestinais (incluindo gastroenterite);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções na boca (incluindo infeções dentárias e constipações);



- infecções do sistema reprodutor;
- infecção do trato urinário;
- infecções fúngicas;
- infecções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas de compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigens (sensação de sala a andar à roda);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma (um inchaço sólido com sangue pisado);
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento de psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço (acumulação de fluidos no corpo que causa inchaço dos tecidos afetados);
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- diminuição na cicatrização.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infecções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infecções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infecções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infecções oculares;
- infecções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);

- cancro, incluindo do sistema linfático (linfoma) e melanoma (um tipo de cancro da pele);
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (mais frequentemente como uma doença chamada sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia (danos nos nervos);
- AVC;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- enfarte do miocárdio;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ótico do olho e síndrome de Guillain-Barré, uma doença que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplênico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com adalimumab podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue;
- baixo teor de potássio no sangue.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Imraldi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Imraldi, pode ser conservada até um período máximo de 28 dias à temperatura ambiente (até 25 °C) - ter a certeza que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a seringa deve ser utilizada dentro de 28 dias ou eliminada, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a seringa foi inicialmente retirada do frigorífico e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Imraldi**

- A substância ativa é adalimumab.
- Os outros componentes são citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Imraldi e conteúdo da embalagem**

Imraldi 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido sob a forma de 0,8 ml de uma solução límpida e incolor.

Imraldi está disponível em embalagens contendo 1, 2, 4 ou 6 seringa(s) pré-cheia(s) (vidro tipo I) com uma agulha de aço inoxidável, uma proteção de agulha rígida, um êmbolo de borracha, uma haste de êmbolo, um corpo de proteção e uma flange para dedo para utilização pelo doente e 2, 2, 4 ou 6 compressas embebidas em álcool fornecidas nas respetivas embalagens.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

### **Fabricante**

Biogen (Denmark)Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited (UK)  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

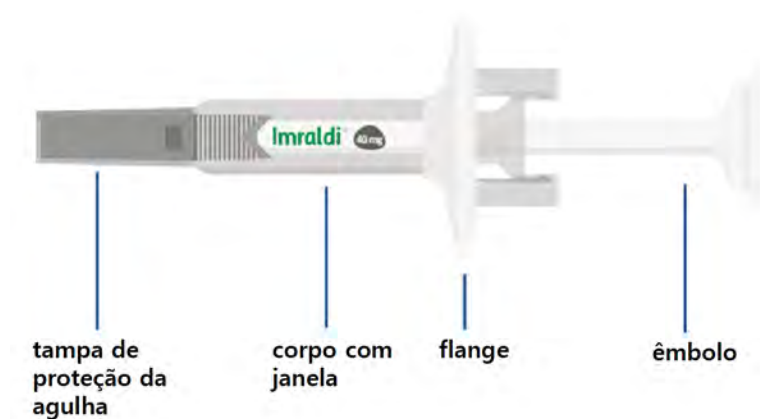
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instruções de utilização

Siga este guia de instruções cuidadosamente e em breve desenvolverá uma rotina para proceder à injeção com confiança.

- Antes de injetar, peça ao seu médico ou enfermeiro para lhe mostrar como utilizar a sua seringa pré-cheia. O seu médico ou enfermeiro deve certificar-se de que você sabe utilizar a sua seringa corretamente.

### A sua seringa pré-cheia para dose única



Depois de ter empurrado o êmbolo todo para baixo, a agulha retrai para ajudar a evitar lesão por picada de agulha.

### Cuidados a ter com a seringa pré-cheia

#### Conservação da seringa

- Conserve a seringa no frigorífico, mas não a congele.
- Mantenha a seringa na embalagem e afastada da luz.
- Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

#### Eliminação da seringa

- Utilize cada seringa uma única vez. Nunca reutilize uma seringa.
- Elimine a seringa usada num recipiente especial conforme instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### Precauções

- Se tiver deixado cair a seringa com a tampa COLOCADA, pode utilizar a seringa. Se tiver deixado cair a seringa SEM tampa, não a utilize. A agulha pode estar suja ou danificada.
- Não utilizar uma seringa danificada.

## Cuidados com o local da injeção

- Escolher uma área com gordura para a injeção:  
As áreas com gordura, como a barriga, são, geralmente, os melhores locais para a injeção. As áreas com gordura são mais fáceis de picar e são boas para inserir a agulha corretamente.
- Utilizar sempre uma área de injeção diferente:  
Ao escolher o local da injeção, escolha uma área que não tenha sido utilizada recentemente de forma a evitar dor e equimoses.
- Pressionar o êmbolo lentamente:  
Por vezes, as injeções rápidas podem ser dolorosas. Se pressionar o êmbolo da seringa lentamente, pode tornar a sua injeção mais confortável.

## Como injetar com a sua seringa pré-cheia

### 1. Reunir os materiais



Coloque a seringa pré-cheia e as compressas embebidas em álcool sobre uma superfície limpa e seca.

- Lembre-se de lavar as mãos!
- Ainda não retire a tampa!

### 2. Aguardar 15-30 minutos



Aguarde 15-30 minutos para que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente, o que ajuda a reduzir a dor durante a injeção.

- Ainda não retire a tampa!



### 3. Inspeccionar o medicamento e o prazo de validade

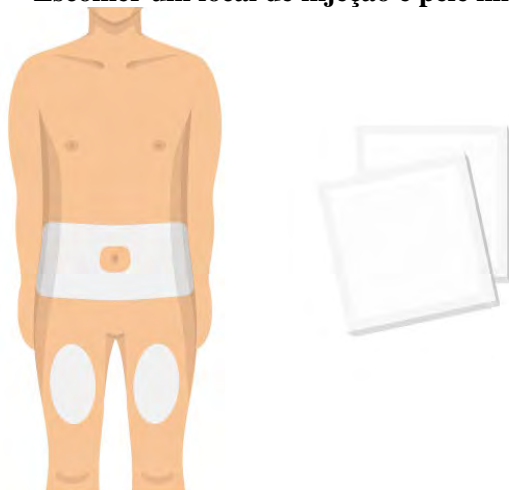


Certifique-se sempre de que o seu medicamento está límpido, isento de partículas e que o prazo de validade não expirou. Se o seu medicamento não estiver límpido, isento de partículas ou tiver um prazo de validade que tenha expirado, não o utilize.

Poderá visualizar uma bolha de ar, o que não tem problema. Não há motivo para a remover.

- Ainda não retire a tampa!

### 4. Escolher um local de injeção e pele limpa

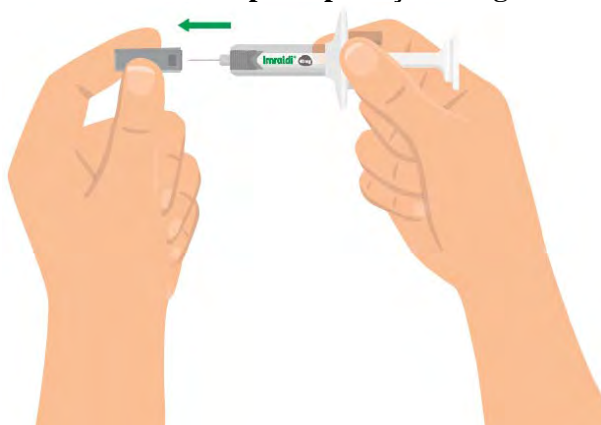


Escolha um local para a injeção no corpo. As melhores áreas são o abdómen (exceto a área em redor do umbigo) e as coxas.

Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool. Não volte a tocar na área antes da injeção.

- Evite pele dorida, ferida, com cicatrizes ou manchas vermelhas.

### 5. Retirar a tampa de proteção da agulha

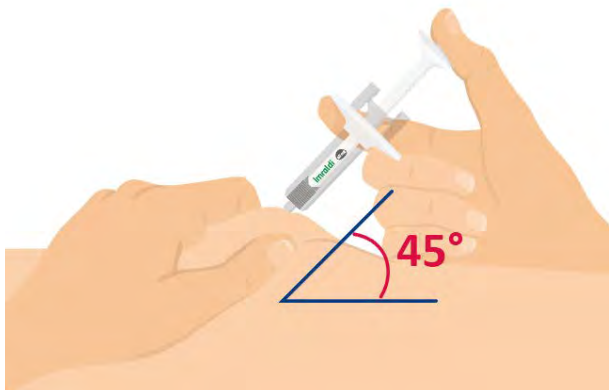


Retire cuidadosamente a tampa de proteção da agulha.

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

Se tirar a tampa da agulha antes de estar pronto para a injeção, **não volte a colocar a tampa**, pois pode dobrar ou danificar a agulha. Poderá picar-se acidentalmente ou desperdiçar medicamento.

## 6. Apertar a pele e introduzir a agulha



Aperte suavemente a pele e introduza toda a agulha num ângulo de aproximadamente 45 graus.

## 7. Empurrar o êmbolo até ao fim



Mantenha a seringa firme e pressione o êmbolo até ao fim.

Em seguida, levante o polegar para deixar a agulha retrain para o interior do corpo da seringa.

## 8. Remover e eliminar a seringa

**Recebeu a sua dose se...**

- ✓ a agulha estiver retraída
- ✓ o êmbolo tiver sido empurrado até ao fim
- ✓ Nenhum medicamento tiver vazado (uma pequena gota não faz mal)



Remover a seringa da pele.

Depois de injetar Imraldi, confirme que a agulha se retraiu e elimine imediatamente a seringa usada num recipiente especial conforme instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

- Não tem a certeza se recebeu a sua dose? Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Imraldi 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia**

Adalimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico também lhe dará um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Imraldi. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo durante o tratamento e durante 4 meses após a última injeção Imraldi (sua ou do seu filho).
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Imraldi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Imraldi
3. Como utilizar Imraldi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imraldi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

#### **1. O que é Imraldi e para que é utilizado**

Imraldi contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (de defesa) do seu corpo.

Imraldi destina-se ao tratamento de:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite,
- espondilite anquilosante,
- espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante
- artrite psoriática,
- psoríase,
- hidradenite supurativa,
- doença de Crohn,
- colite ulcerosa e
- uveíte não infecciosa.

A substância ativa de Imraldi, adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico.

O alvo do adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF $\alpha$ , Imraldi diminui o processo inflamatório destas doenças.

### Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Imraldi é usado no tratamento da artrite reumatoide no adulto. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, ser-lhe-á administrado Imraldi para tratar a sua artrite reumatoide.

Imraldi pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Imraldi consegue retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Imraldi é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Imraldi pode ser administrado isoladamente.

### Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias das articulações que surgem normalmente pela primeira vez na infância.

Imraldi é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Os doentes podem ser tratados inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como, por exemplo, o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, os doentes receberão Imraldi para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

### Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Imraldi é usado no tratamento da espondilite anquilosante e da espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

### Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações associada a psoríase.

Imraldi é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Imraldi consegue retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

### Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha, o que pode

ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Imraldi é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos. Imraldi também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 30 kg, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

#### Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abscessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Imraldi é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Imraldi pode reduzir o número de nódulos e abscessos existentes, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi.

#### Doença de Crohn em crianças e adultos

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Imraldi é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

#### Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino.

Imraldi é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

#### Uveíte não infecciosa em adultos e crianças

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afecta diferentes partes do olho.

Imraldi é usado no tratamento da

- Uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos
- Uveíte não infecciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade

Esta inflamação pode levar a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Imraldi atua através da redução da inflamação.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Imraldi**

### **Não utilize Imraldi**

- se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.
- se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Imraldi.

#### Reação alérgica

- Se tiver **reações alérgicas** com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Imraldi e contacte imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

#### Infeção

- Se tiver uma **infeção**, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Imraldi. Se tiver quaisquer dúvidas, contacte o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Imraldi. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, outras infeções oportunistas (infeções invulgares associadas a um sistema imunitário enfraquecido) e sepsia (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Imraldi.

#### Tuberculose

- Uma vez que foram notificados casos de **tuberculose** em doentes tratados com Imraldi, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Imraldi. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada e exames de despiste (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no Cartão de Segurança do Doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

#### Viajar/infeção recorrente

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.
- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

#### Vírus da hepatite B

- Informe o seu médico se é um portador do **vírus da Hepatite B (HBV)**, se tem infeção pelo HBV ativa ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Imraldi pode reativar a infeção pelo HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção pelo HBV pode pôr a sua vida em risco.

### Idade superior a 65 anos

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Imraldi. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Imraldi. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

### Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se vai ser submetido a uma **intervenção cirúrgica ou dentária**, informe o seu médico que está a tomar Imraldi. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Imraldi.

### Doença desmielinizante

- Se sofre ou vier a desenvolver uma **doença desmielinizante** (uma doença que afeta a camada isoladora em redor dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Imraldi. Se tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

### Vacinas

- Certas **vacinas** contêm formas enfraquecidas mas vivas de bactérias e vírus causadores de doenças e estas vacinas não devem ser administradas em conjunto com Imraldi. Consulte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Imraldi, se possível, recebam todas as vacinas planeadas para a sua idade. Se utilizar Imraldi durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até cerca de cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Imraldi durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

### Insuficiência cardíaca

- Se sofre de **insuficiência cardíaca ligeira** e está a ser tratado com Imraldi, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Imraldi.

### Febre, nódoas negras, perdas de sangue ou aspeto pálido

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas para combater infeções ou ajudar a parar hemorragias. Caso verifique **febre** que se mantenha, tiver **nódoas negras** ou **perdas de sangue** muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito **pálido**, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

### Cancro

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de **cancro** em crianças e adultos tratados com Imraldi ou com outros antagonistas TNF $\alpha$ . Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se toma Imraldi o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Imraldi, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave.

Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Imraldi.

- Adicionalmente, foram observados casos de **neoplasias cutâneas não-melanomas** em doentes tratados com Imraldi. Se aparecerem novas áreas de pele danificada durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de marcas ou áreas de danos existentes, informe o seu médico.
- Existem casos de **cancros, para além de linfoma**, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas TNF $\alpha$ . Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador TNF $\alpha$  é apropriado para si.

#### Sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus

- Em raras ocasiões, o tratamento com Imraldi pode dar origem a sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como inesperada erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou cansaço.

#### **Crianças e adolescentes**

- Não utilizar Imraldi em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.
- Não utilizar a caneta pré-cheia de 40 mg se forem recomendadas doses diferentes de 40 mg.

#### **Outros medicamentos e Imraldi**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Imraldi pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Imraldi com medicamentos contendo as substâncias ativas anakinra ou abatacept devido ao risco elevado de infeções graves. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

#### **Gravidez e amamentação**

- Deverá considerar a utilização de contraceção adequada para evitar a gravidez e continuar a utilizá-la durante pelo menos 5 meses após a última injeção de Imraldi.
- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar esta terapêutica.
- Imraldi só deve ser utilizado durante a gravidez se necessário.
- De acordo com um estudo na gravidez, não houve risco mais elevado de malformações congénitas quando a mãe recebeu adalimumab durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam adalimumab.
- Imraldi pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a sua gravidez utilizar Imraldi, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção
- É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Imraldi durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**



Imraldi pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Imraldi pode ter vertigens e alterações da visão.

### **Imraldi contém sódio e sorbitol**

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol em cada caneta pré-cheia. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

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

### **3. Como utilizar Imraldi**

Utilize este medicamento sempre exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Adultos com artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Imraldi é injetado debaixo da pele (via subcutânea). A dose habitual em adultos com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante e em doentes com artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab administrados a cada duas semanas, numa dose única.

Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Imraldi. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Imraldi pode ser usado isoladamente.

Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Imraldi, o seu médico pode decidir administrar 40 mg de adalimumab semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

#### Crianças, adolescentes e adultos com artrite idiopática juvenil poliarticular

*Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual a 10 kg ou inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas.

*Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas.

#### Crianças, adolescentes e adultos com artrite relacionada com entesite

*Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas.

*Criança, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com psoríase

A dose habitual inicial em adultos com psoríase é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg administrados em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a injetar Imraldi de acordo com as indicações do seu médico. Dependendo da sua resposta, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

### Crianças e adolescentes com psoríase em placas

*Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de uma dose inicial de 20 mg seguida de 20 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.

Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg

A dose recomendada de Imraldi é de uma dose inicial de 40 mg seguida de 40 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.

### Adultos com hidradenite supurativa

A dose habitual inicial na hidradenite supurativa é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de uma dose de 80 mg (duas injeções de 40 mg no mesmo dia) duas semanas mais tarde. Após mais duas semanas, continue com uma dose de 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas, conforme prescrito pelo seu médico. Recomenda-se que utilize diariamente uma solução de lavagem antisséptica nas áreas afetadas.

Adolescentes com hidradenite supurativa entre os 12 e os 17 anos de idade, com peso igual ou superior a 30 kg de peso

A dose recomendada de Imraldi é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguidos de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada com Imraldi 40 mg em semanas alternadas, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Recomenda-se que utilize diariamente uma solução de lavagem antisséptica nas áreas afetadas.

### Adultos com doença de Crohn

A dose habitual inicial na doença de Crohn é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, começando duas semanas após a dose inicial. Se é necessário um efeito mais rápido, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguidos de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), duas semanas após a dose inicial, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o médico pode aumentar a frequência de dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

### Crianças e adolescentes com doença de Crohn

*Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg*

A dose habitual inicial é de 40 mg seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o seu médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

*Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso superior a 40 kg:*

A dose habitual inicial é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose

inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguidos de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual de Imraldi em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos) na Semana 0, e 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) na Semana 2, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual inicial em adultos com uveíte não infecciosa é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a injetar Imraldi durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Na uveíte não infecciosa, pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Imraldi. Imraldi pode ser usado isoladamente.

#### Crianças e adolescentes com uveíte não infecciosa, crónica, a partir dos 2 anos de idade

##### *Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg*

A dose habitual de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O médico da sua criança pode também prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.

##### *Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose habitual de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O seu médico pode também prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.

#### **Modo e via de administração**

Imraldi é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea). Para instruções de utilização, ver secção 7.

#### **Se utilizar mais Imraldi do que deveria**

Se injetar acidentalmente Imraldi mais frequentemente do que deveria, contacte o seu médico ou farmacêutico e explique que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Imraldi**

Caso se tenha esquecido de autoadministrar uma injeção, deve injetar a próxima dose de Imraldi logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

#### **Se parar de utilizar Imraldi**

A decisão de parar de utilizar Imraldi deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após a interrupção do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários - é ligeira a moderada. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários até 4 meses ou mais após a última injeção de Imraldi.

**Procure urgentemente assistência médica** se tiver algum dos seguintes sintomas:

- pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

**Informe logo que possível** o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- sensação de fraqueza ou cansaço;
- tosse;
- formigueiro;
- dormência;
- visão dupla;
- sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, hemorragias, palidez

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com adalimumab:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção cutânea;
- dor nos músculos.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções intestinais (incluindo gastroenterite);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções na boca (incluindo infeções dentárias e constipações);

- infecções do sistema reprodutor;
- infecção do trato urinário;
- infecções fúngicas;
- infecções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas de compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigens (sensação de sala a andar à roda);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma (um inchaço sólido com sangue pisado);
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento de psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço (acumulação de fluidos no corpo que causa inchaço dos tecidos afetados);
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- diminuição na cicatrização.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infecções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infecções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infecções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infecções oculares;
- infecções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);

- cancro, incluindo do sistema linfático (linfoma) e melanoma (um tipo de cancro da pele);
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (mais frequentemente como uma doença chamada sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia (danos nos nervos);
- AVC;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- enfarte do miocárdio;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ótico do olho e síndrome de Guillain-Barré, uma doença que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplênico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com adalimumab podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue;
- baixo teor de potássio no sangue.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Imraldi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma caneta pré-cheia de Imraldi, pode ser conservada até um período máximo de 28 dias à temperatura ambiente (até 25 °C) - ter a certeza que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a caneta deve ser utilizada dentro de 28 dias ou eliminada, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a caneta foi inicialmente retirada do frigorífico e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Imraldi**

- A substância ativa é adalimumab.
- Os outros componentes são citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Imraldi e conteúdo da embalagem**

Imraldi 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido sob a forma de 0,8 ml de uma solução límpida e incolor.

Imraldi está disponível em embalagens contendo 1, 2, 4 ou 6 caneta(s) pré-cheia(s) contendo uma seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha de aço inoxidável, uma proteção de agulha rígida, um êmbolo de borracha para utilização do doente e 2, 2, 4 ou 6 compressas embebidas em álcool fornecidas nas respetivas embalagens.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

### **Fabricante**

Biogen (Denmark)Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038



**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited (UK)  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

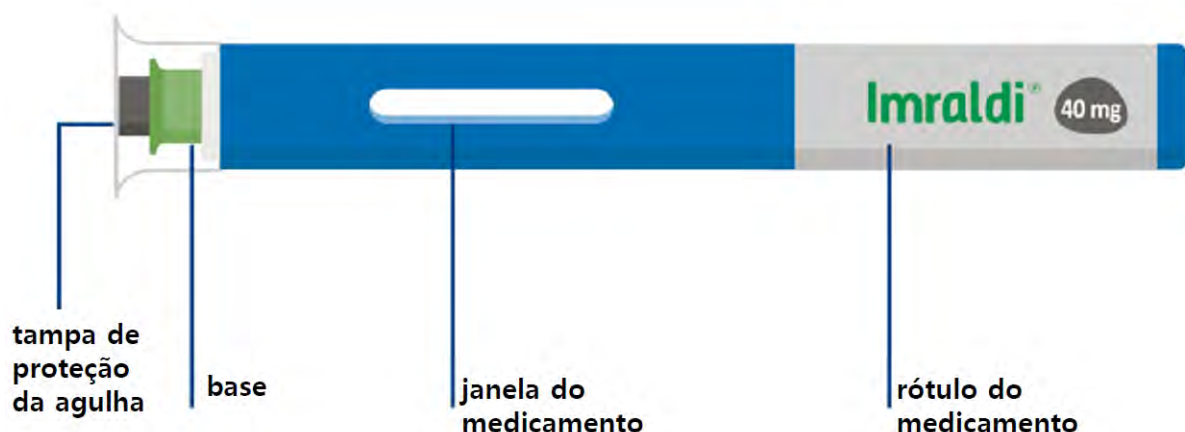
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instruções de utilização

Siga este guia de instruções cuidadosamente e em breve desenvolverá uma rotina para proceder à injeção com confiança.

- Antes de injetar, peça ao seu médico ou enfermeiro para lhe mostrar como utilizar a sua caneta pré-cheia. O seu médico ou enfermeiro deve certificar-se de que você sabe utilizar a sua caneta corretamente.

### A sua caneta pré-cheia para dose única



#### Não existe nenhum botão na caneta pré-cheia.

A agulha encontra-se oculta sob a base verde. Quando empurra a caneta pré-cheia com firmeza contra a pele, a injeção começa automaticamente.

### Cuidados a ter com a caneta pré-cheia

#### Conservação da caneta

- Conserve a caneta no frigorífico, mas não a congele.
- Mantenha a caneta na embalagem e afastada da luz.
- Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças.

#### Eliminação da caneta

- Utilize cada caneta uma única vez. Nunca reutilize uma caneta.
- Elimine a caneta usada num recipiente especial conforme instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### Precauções

- Se tiver deixado cair a caneta com a tampa COLOCADA, pode utilizar a caneta.  
Se tiver deixado cair a caneta SEM tampa, não a utilize. A agulha pode estar suja ou danificada.
- Não utilizar uma caneta danificada.

## Cuidados com o local da injeção

- Escolher uma área com gordura para a injeção:  
As áreas com gordura, como a barriga, são, geralmente, os melhores locais para a injeção. As áreas com gordura são boas para inserir a agulha corretamente.
- Utilizar sempre uma área de injeção diferente:  
Ao escolher o local da injeção, escolha uma área que não tenha sido utilizada recentemente de forma a evitar dor e equimoses.

## Como injetar com a sua caneta pré-cheia

### 1. Reunir os materiais



Coloque a caneta e as compressas embebidas em álcool sobre uma superfície limpa e seca.

- Lembre-se de lavar as mãos!
- Ainda não retire a tampa!

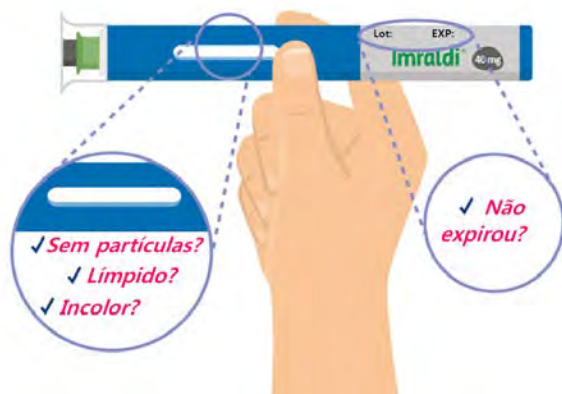
### 2. Aguardar 15-30 minutos



Aguarde 15-30 minutos para que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente, o que ajuda a reduzir a dor durante a injeção.

- Ainda não retire a tampa!

### 3. Inspeccionar o medicamento e o prazo de validade

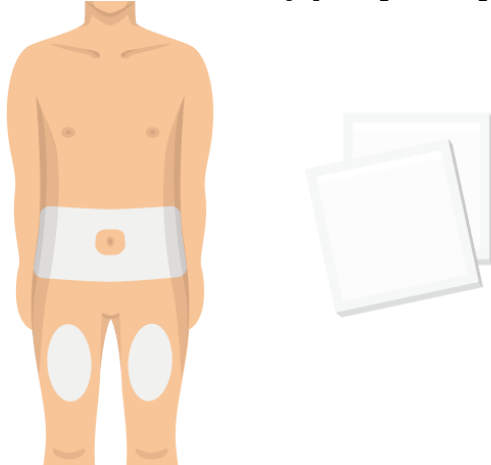


Certifique-se sempre de que o seu medicamento está límpido, isento de partículas e que o prazo de validade não expirou. Se o seu medicamento não estiver límpido, isento de partículas ou tiver um prazo de validade que tenha expirado, não o utilize.

Poderá visualizar uma bolha de ar, o que não tem problema. Não há motivo para a remover.

- Ainda não retire a tampa!

### 4. Escolher um local de injeção e pele limpa

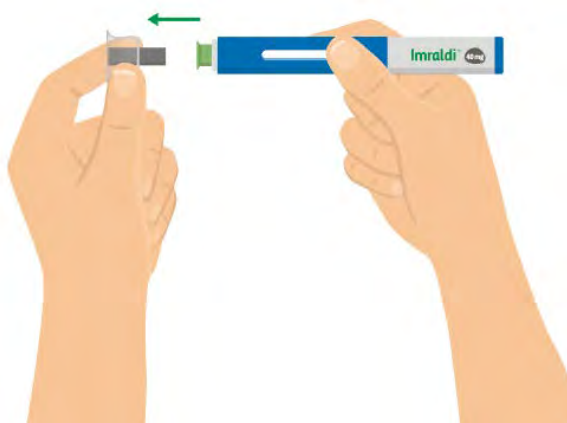


Escolha um local para a injeção no corpo. As melhores áreas são o abdômen (exceto a área em redor do umbigo) e as coxas.

Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool. Não volte a tocar na área antes da injeção.

- Evite pele dorida, ferida, com cicatrizes ou manchas vermelhas.

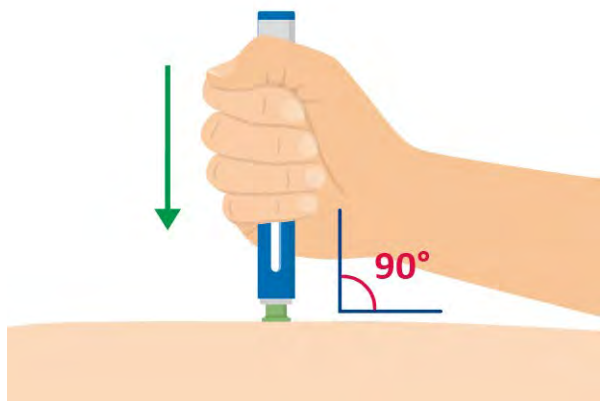
### 5. Retirar a tampa de proteção transparente da agulha



Retire cuidadosamente a tampa de proteção transparente com um centro em metal da caneta. É normal ver algumas gotas de líquido a saírem da agulha.

Se tirar a tampa da agulha antes de estar pronto para a injeção, **não volte a colocar a tampa**, pois pode dobrar ou danificar a agulha. Poderá picar-se acidentalmente ou desperdiçar medicamento.

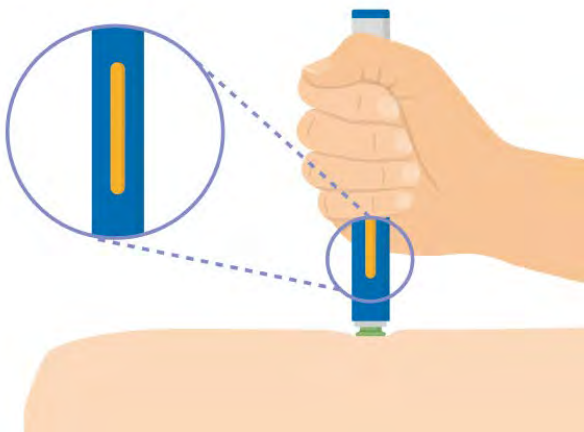
#### 6. Posicionar a base verde, pressionar e manter



Posicione a base verde a direito (90 graus) sobre a pele e empurre toda a caneta pré-cheia com firmeza para iniciar a injeção.

- Ao empurrar, inicia a injeção. Poderá ouvir um 1.º clique.

#### 7. Continuar a manter



Mantenha a caneta contra a pele até que o indicador amarelo preencha a janela de medição e pare de se mover.

- Alguns segundos mais tarde poderá ouvir um 2.º clique.

#### 8. Confirmar a conclusão e eliminar

**Recebeu a sua dose se...**

- ✓ *"toda" a janela estiver amarela*
- ✓ *nenhum medicamento tiver vazado (uma pequena gota não faz mal)*



Depois de injetar Imraldi, confirme que a toda a janela de medição está amarela.

Elimine a caneta usada num recipiente especial conforme instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

- Não tem a certeza se recebeu a sua dose? Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Imraldi 40 mg/0,8 ml solução injetável

Adalimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de a sua criança começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico também lhe dará um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento da sua criança com Imraldi. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo ou com a sua criança durante o tratamento e durante 4 meses após a última injeção de Imraldi recebida pela sua criança.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico da sua criança. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Imraldi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a sua criança utilizar Imraldi
3. Como utilizar Imraldi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imraldi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

#### 1. O que é Imraldi e para que é utilizado

Imraldi contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (de defesa) do seu corpo.

Imraldi destina-se ao tratamento de:

- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite,
- psoríase pediátrica em placas,
- hidradenite supurativa no adolescente,
- doença de Crohn pediátrica,
- uveíte pediátrica.

A substância ativa de Imraldi, adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico.

O alvo do adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF $\alpha$ , Imraldi diminui o processo inflamatório destas doenças.

### Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias das articulações que surgem normalmente pela primeira vez na infância.

Imraldi é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite. Os doentes podem ser tratados inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como, por exemplo, o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, os doentes receberão Imraldi para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

### Psoríase pediátrica em placas

Psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha, o que pode ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Imraldi é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

### Hidradenite supurativa no adolescente

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abscessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Imraldi é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Imraldi pode reduzir o número de nódulos e abscessos existentes, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Imraldi.

### Doença de Crohn pediátrica

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Imraldi está indicado no tratamento da doença de Crohn em crianças dos 6 aos 17 anos de idade. Os doentes podem ser tratados inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, os doentes receberão Imraldi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

### Uveíte pediátrica

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afecta diferentes partes do olho.

Imraldi é usado no tratamento da uveíte não infecciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade. Esta inflamação pode levar a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Imraldi atua através da redução da inflamação.



## 2. O que precisa de saber antes de a sua criança utilizar Imraldi

### Não utilize Imraldi

- se a sua criança tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se a sua criança tem uma infeção grave, incluindo tuberculose (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se a criança tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.
- se a sua criança tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se a criança tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

### Advertências e precauções

Fale com o médico ou farmacêutico da sua criança antes de utilizar Imraldi.

#### Reação alérgica

- Se a sua criança tiver **reações alérgicas** com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Imraldi e contacte imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

#### Infeção

- Se a sua criança tiver uma **infeção**, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Imraldi. Se tiver quaisquer dúvidas, contacte o seu médico.
- Pode a sua criança contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Imraldi. Este risco pode aumentar se a função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, outras infeções oportunistas (infeções invulgares associadas a um sistema imunitário enfraquecido) e sepsia (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o médico se a sua criança tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Imraldi.

#### Tuberculose

- Uma vez que foram notificados casos de **tuberculose** em doentes tratados com Imraldi, o seu médico irá avaliar a criança para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Imraldi. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada da sua criança e exames de despiste (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no Cartão de Segurança do Doente da sua criança. É muito importante que informe o seu médico se a sua criança já teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou de qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

#### Viajar/infeção recorrente

- Informe o seu médico se a sua criança reside ou viaja para regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.
- Informe o seu médico se a sua criança tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

### Vírus da hepatite B

- Informe o seu médico se a sua criança é portadora do **vírus da Hepatite B (HBV)**, se tem infeção pelo HBV ativa ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O médico da sua criança deve avaliá-la para determinar se tem HBV. Imraldi pode reativar a infeção pelo HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos, especialmente se a sua criança estiver a tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção pelo HBV pode ser potencialmente fatal.

### Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se a sua criança vai ser submetida a uma **intervenção cirúrgica ou dentária**, informe o seu médico que ela está a tomar Imraldi. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Imraldi.

### Doença desmielinizante

- Se a sua criança sofre ou vier a desenvolver uma **doença desmielinizante** (uma doença que afeta a camada isoladora em redor dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se ela pode utilizar ou continuar a utilizar Imraldi. Se a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

### Vacinas

- Certas **vacinas** contêm formas enfraquecidas mas vivas de bactérias e vírus causadores de doenças e estas vacinas não devem ser administradas em conjunto com Imraldi. Consulte o seu médico antes de a sua criança receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Imraldi, se possível, recebam todas as vacinas planeadas para a sua idade. Se utilizar Imraldi durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até cerca de cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Imraldi durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

### Insuficiência cardíaca

- Se a sua criança sofre de **insuficiência cardíaca ligeira** e está a ser tratado com Imraldi, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se a sua criança sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso a sua criança desenvolva novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se a sua criança pode utilizar Imraldi.

### Febre, nódos negros, perdas de sangue ou aspeto pálido

- Em alguns doentes o organismo da sua criança pode ser incapaz de produzir células sanguíneas suficientes para combater infeções ou ajudar a parar hemorragias. Caso verifique **febre** na sua criança que se mantenha, se ela tiver **nódos negros** ou **perdas de sangue** muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito **pálido**, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

### Cancro

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de **cancro** em crianças e adultos tratados com Imraldi ou com outros antagonistas TNF $\alpha$ . Doentes com artrite reumatoide muito grave que

tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se a sua criança toma Imraldi o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em ocasiões raras, em doentes tratados com Imraldi, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Diga ao seu médico se a sua criança estiver a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Imraldi.

- Adicionalmente, foram observados casos de **cancros cutâneos não-melanomas** em doentes tratados com Imraldi. Se aparecerem novas áreas de pele danificada durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de marcas ou áreas de danos existentes, informe o seu médico.
- Existem casos de **cancros, para além de linfoma**, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas TNF $\alpha$ . Se a sua criança tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador TNF $\alpha$  é apropriado para a sua criança.

#### Sintomas sugestivos de uma síndrome tipo lúpus

- Em ocasiões raras, o tratamento com Imraldi pode dar origem a sintomas sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como inesperada erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou cansaço.

#### **Outros medicamentos e Imraldi**

Informe o médico ou farmacêutico da sua criança se ela estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Imraldi pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

A sua criança não deve tomar Imraldi com medicamentos contendo as substâncias ativas anakinra ou abatacept devido ao risco elevado de infeções graves. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

#### **Gravidez e amamentação**

- Deverá considerar a utilização de contraceção adequada para evitar a gravidez e continuar a utilizá-la durante pelo menos 5 meses após a última injeção de Imraldi.
- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar esta terapêutica.
- Imraldi só deve ser utilizado durante a gravidez se necessário.
- De acordo com um estudo na gravidez, não houve risco mais elevado de malformações congénitas quando a mãe recebeu adalimumab durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam adalimumab.
- Imraldi pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a sua gravidez utilizar Imraldi, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção

É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Imraldi durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Imraldi pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Imraldi pode ter vertigens e alterações da visão.

### **Imraldi contém sódio e sorbitol**

Este medicamento contém 20 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis. Se a sua criança foi informada pelo médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

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

### **3. Como utilizar Imraldi**

Utilize este medicamento sempre exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico da sua criança. Fale com o médico ou farmacêutico da sua criança se tiver dúvidas sobre algumas das instruções ou se tiver algumas questões. O seu médico pode prescrever uma dose diferente de Imraldi de acordo com as necessidades da sua criança.

#### Crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil poliarticular

*Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso entre 10 kg e menos de 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas.

*Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas.

#### Crianças, adolescentes e adultos com artrite relacionada com entesite

*Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual a 15 kg e inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas.

*Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas.

#### Crianças e adolescentes com psoríase em placas

*Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de uma dose inicial de 20 mg seguida de 20 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.

*Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose recomendada de Imraldi é de uma dose inicial de 40 mg seguida de 40 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.

#### Adolescentes com hidradenite supurativa entre os 12 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg

A dose recomendada de Imraldi é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguidos de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada com Imraldi 40 mg em semanas alternadas, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Recomenda-se que utilize diariamente uma solução de lavagem antisséptica nas áreas afetadas.

### Crianças e adolescentes com doença de Crohn

#### *Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg*

A dose habitual é de uma dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta da sua criança, o médico pode aumentar a dose para 20 mg em semanas alternadas.

#### *Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg:*

A dose habitual inicial é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico do seu filho pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguidos de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o médico do seu filho pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

### Crianças e adolescentes com uveíte não infecciosa, crónica, a partir dos 2 anos de idade

#### *Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg*

A dose habitual de Imraldi é de 20 mg em semanas alternadas com metotrexato. O médico da sua criança pode também prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.

#### *Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg*

A dose habitual de Imraldi é de 40 mg em semanas alternadas com metotrexato. O seu médico pode também prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.

### **Modo e via de administração**

Imraldi é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea). Para instruções de utilização, ver secção 7.

### **Se utilizar mais Imraldi do que deveria**

Se injetar acidentalmente uma quantidade maior de Imraldi líquido ou se injetar mais frequentemente do que deveria, contacte o médico ou farmacêutico da sua criança e explique que a sua criança utilizou mais do que deveria. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento ou o frasco para injetáveis, mesmo que esteja vazio.

### **Se utilizar menos Imraldi do que deveria**

Se injetar acidentalmente uma quantidade menor de Imraldi líquido ou se injetar menos frequentemente do que deveria, contacte o médico ou farmacêutico da sua criança e explique que a sua

criança utilizou menos do que deveria. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento ou o frasco para injetáveis, mesmo que esteja vazio.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Imraldi**

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção à sua criança, deve injetar a dose de Imraldi logo que se lembrar. Em seguida, administre a dose seguinte à sua criança conforme prescrito, como se não tivesse esquecido a dose anterior.

### **Se parar de utilizar Imraldi**

A decisão de parar de utilizar Imraldi deve ser avaliada com o médico da sua criança. Os sintomas da sua criança podem voltar após a interrupção do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários - é ligeira a moderada. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários até 4 meses ou mais após a última injeção de Imraldi.

**Procure urgentemente assistência médica** se tiver algum dos seguintes sintomas:

- pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

**Informe logo que possível** o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- sensação de fraqueza ou cansaço;
- tosse;
- formigueiro;
- dormência;
- visão dupla;
- sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, hemorragias, palidez

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com adalimumab:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção cutânea;

- dor nos músculos.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infecções intestinais (incluindo gastroenterite);
- infecções da pele (incluindo celulite e zona);
- infecções dos ouvidos;
- infecções na boca (incluindo infecções dentárias e vesículas labiais);
- infecções do sistema reprodutor;
- infecção do trato urinário;
- infecções fúngicas;
- infecções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como formigueiro, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas de compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigens (sensação de sala a andar à roda);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma (um inchaço sólido com sangue pisado);
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento de psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço (acumulação de fluidos no corpo que causa inchaço dos tecidos afetados);
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- diminuição na cicatrização.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infecções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infecções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infecções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infecções oculares;
- infecções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infecção do intestino grosso);
- cancro, incluindo do sistema linfático (linfoma) e melanoma (um tipo de cancro da pele);
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (mais frequentemente como uma doença chamada sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia (danos nos nervos);
- AVC;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- enfarte do miocárdio;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ótico do olho e síndrome de Guillain-Barré, uma doença que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);



- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplênico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com adalimumab podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue;
- baixo teor de potássio no sangue.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico da sua criança. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Imraldi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Imraldi**

- A substância ativa é adalimumab.
- Os outros componentes são citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, sorbitol, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Imraldi e conteúdo da embalagem**

Imraldi 40 mg solução injetável em frasco para injetáveis é fornecido sob a forma de 0,8 ml de uma solução límpida e incolor.

O frasco para injetáveis de Imraldi é um frasco de vidro contendo uma solução de adalimumab. Uma embalagem contém 2 caixas, contendo cada uma 1 frasco para injetáveis, 1 seringa estéril vazia, 1 agulha, 1 adaptador de frasco para injetáveis e 2 compressas embebidas em álcool.

Imraldi pode estar disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

### **Fabricante**

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

### **Lietuva**

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited (UK)  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

## 7. Instruções de utilização

As instruções a seguir indicadas explicam como injetar Imraldi. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O médico ou o seu assistente da sua criança prestar-lhe-á informações sobre a técnica de injeção e a quantidade a administrar à sua criança. Não tente administrar a injeção à sua criança antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção. Após treino adequado, a injeção pode ser autoadministrada ou administrada por outra pessoa, por exemplo um familiar ou amigo.

O não cumprimento dos passos abaixo descritos, pode causar contaminação, que pode conduzir a uma infeção na sua criança.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento na mesma seringa ou frasco para injetáveis.

### Cuidados a ter com o frasco para injetáveis

Conservação do frasco para injetáveis

- Conserve o frasco para injetáveis no frigorífico, mas não o congele.
- Mantenha o frasco para injetáveis na embalagem e afastado da luz.
- Mantenha o frasco para injetáveis fora da vista e do alcance das crianças.

Eliminação do frasco para injetáveis

- Utilize cada frasco para injetáveis uma única vez. Nunca reutilize um frasco para injetáveis e os outros componentes.
- Elimine o frasco para injetáveis usado num recipiente especial conforme instruído pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

### Cuidados a ter com o local da injeção

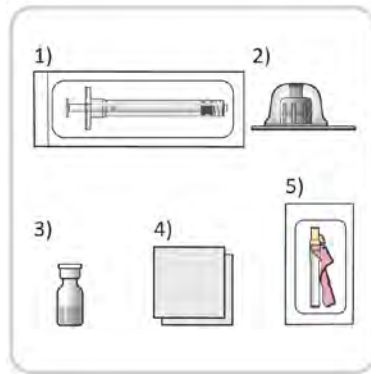
- Escolher uma área com gordura para a injeção:  
As áreas com gordura, como a barriga, são, geralmente, os melhores locais para a injeção. As áreas com gordura são mais fáceis de picar e são boas para inserir a agulha corretamente.
- Utilizar sempre uma área de injeção diferente:  
Ao escolher o local da injeção, escolha uma área que não tenha sido utilizada recentemente de forma a evitar dor e equimoses.
- Pressionar o êmbolo lentamente:  
Por vezes, as injeções rápidas podem ser dolorosas. Se pressionar o êmbolo da seringa lentamente, pode tornar a sua injeção mais confortável.

### Como injetar com o seu frasco para injetáveis

#### 1) Preparação

- Certifique-se de que sabe a quantidade apropriada (volume) necessária para a administração. Se não sabe a quantidade, **PARE AQUI** e contacte o seu médico para mais instruções.
- Vai precisar de um recipiente específico para resíduos, por exemplo um recipiente para objetos cortantes ou como indicado pelo seu enfermeiro, médico ou farmacêutico. Coloque o recipiente sobre a sua superfície de trabalho.
- Lave cuidadosamente as mãos
- Retire da embalagem uma caixa, contendo uma seringa, um adaptador de frasco para injetáveis, um frasco para injetáveis, duas compressas embebidas em álcool e uma agulha. Se existir uma segunda caixa na embalagem para uma futura injeção, coloque-a de novo imediatamente no frigorífico.
- Verifique a data de validade na caixa que vai utilizar. **NÃO** utilize quaisquer dos materiais após a data indicada na caixa.

- Coloque os seguintes materiais sobre uma superfície limpa. **NÃO** os retire ainda da embalagem individual.
- 1) Uma seringa de 1 ml
- 2) Um adaptador de frasco para injetáveis
- 3) Um frasco para injetáveis de Imraldi para uso pediátrico
- 4) Duas compressas embebidas em álcool
- 5) Uma agulha



- Imraldi é um líquido transparente e incolor. **NÃO** utilize se o líquido e não estiver límpido ou isento de partículas.

## 2) Preparação da dose de Imraldi para injeção

Considerações gerais: **NÃO** elimine quaisquer materiais até que a injeção esteja completa.

- Prepare a agulha abrindo parcialmente o invólucro a partir da extremidade mais próxima do conector amarelo da seringa. Abra o invólucro apenas o suficiente para expor o conector amarelo da seringa. Coloque o invólucro para baixo com o lado transparente voltado para cima.



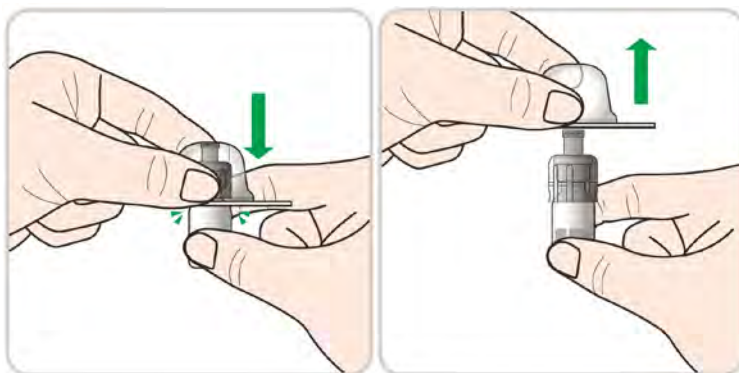
- Retire a cápsula branca de plástico do frasco para injetáveis até ver a parte superior da tampa do frasco.



- Use uma das compressas embebidas em álcool para limpar a tampa do frasco para injetáveis. **NÃO** toque na tampa do frasco para injetáveis depois de limpá-la com a compressa embebida em álcool.
- Abra o invólucro transparente da embalagem contendo o adaptador do frasco para injetáveis, mas sem retirar o adaptador.



- Segure o frasco para injetáveis com a tampa voltada para cima.
- Com o adaptador do frasco para injetáveis ainda no invólucro transparente, encaixe-o na tampa do frasco empurrando-o para baixo até que o adaptador se fixe, com um clique.
- Quando tiver a certeza de que o adaptador está encaixado no frasco para injetáveis, remova o invólucro do adaptador.
- Coloque suavemente o frasco para injetáveis com o adaptador numa superfície de trabalho limpa. Tenha cuidado para não deixá-lo cair. **NÃO** toque no adaptador.



- Prepare a seringa abrindo parcialmente o invólucro a partir da extremidade mais próxima do êmbolo branco.
- Abra o invólucro transparente apenas o suficiente para expor o êmbolo branco, mas não retire a seringa do invólucro.

- Segure a seringa no invólucro e puxe o êmbolo branco **LENTAMENTE** para fora até 0,1 ml a mais da dose prescrita (por exemplo, se a dose prescrita for de 0,5 ml, puxe o êmbolo branco até 0,6 ml). **NUNCA** puxe para além de 0,9 ml, independentemente da dose prescrita.
- Irá estabelecer o volume para a dose prescrita mais tarde.
- **NÃO** puxe o êmbolo branco completamente para fora da seringa.

**NOTA:**

Se o êmbolo branco for puxado completamente para fora da seringa, rejeite a seringa e contacte o fornecedor de Imraldi para uma substituição. **NÃO** tente inserir novamente o êmbolo branco.

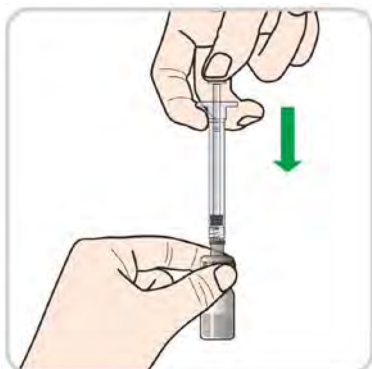


Dose + 0,1 ml

- **NÃO** utilize o êmbolo branco para retirar a seringa do invólucro. Segure a seringa pela parte graduada e retire-a do invólucro. **NÃO** poise a seringa, em qualquer altura.
- Enquanto segura com firmeza o adaptador do frasco para injetáveis, insira com uma mão a extremidade da seringa no adaptador e rode a seringa no sentido dos ponteiros do relógio, até fixar. **NÃO** aperte excessivamente.



- Enquanto segura o frasco para injetáveis, empurre o êmbolo branco totalmente até abaixo. Este passo é importante para obter a dose apropriada. Mantenha o êmbolo branco nesta posição e inverta o frasco para injetáveis e a seringa.





- Puxe o êmbolo branco **LENTAMENTE** para fora até 0,1 ml a mais da dose prescrita. Isto é importante para obter a dose apropriada. Irá estabelecer o volume da dose prescrita na etapa 4 (Preparação da Dose). Se a dose prescrita for 0,5 ml, puxe o êmbolo branco até 0,6 ml. Vai ver o medicamento líquido a entrar na seringa.



- Empurre o êmbolo branco totalmente de forma a empurrar o medicamento líquido de volta para dentro do frasco para injetáveis. Puxe outra vez o êmbolo branco **LENTAMENTE** para fora até 0,1 ml para além da dose prescrita, isto é importante para obter a dose apropriada e importante para evitar a formação de bolhas ou de espaços de ar no medicamento líquido. Irá estabelecer o volume para a dose prescrita na etapa 4 (Preparação da Dose).



- Se ainda observar, bolhas ou espaços de ar no medicamento líquido na seringa, pode repetir este processo mais 3 vezes. **NÃO** agite a seringa.

#### NOTA:

Se o êmbolo branco for puxado completamente para fora da seringa, não utilize a seringa e contacte o fornecedor de Imraldi para uma substituição. **NÃO** tente inserir novamente o êmbolo branco.

- Enquanto segura ainda a seringa na posição vertical pela zona graduada, com a outra mão retire o adaptador com o frasco para injetáveis, rodando-o. Certifique-se de que retirou o adaptador e o frasco para injetáveis da seringa. **NÃO** toque na extremidade da seringa.



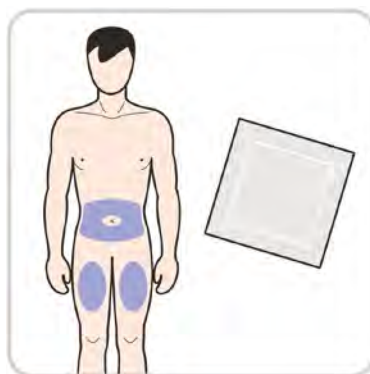
- Se observar bolhas ou espaços de ar grandes perto da extremidade da seringa, empurre o êmbolo branco **LENTAMENTE** para dentro até que o líquido comece a entrar na extremidade da seringa. **NÃO** empurre o êmbolo para além da posição da dose.
- Por exemplo, se a dose prescrita for 0,5 ml, **NÃO** empurre o êmbolo branco para além de 0,5 ml.
- Verifique se o líquido na seringa corresponde pelo menos ao volume da dose prescrita. Se o volume for inferior à dose prescrita, **NÃO** utilize a seringa e contacte o seu profissional de saúde.
- Com a mão livre, pegue no invólucro da agulha com o conector amarelo da seringa voltado para baixo.
- Mantendo a seringa para cima, insira a extremidade da seringa no conector amarelo da seringa e rode-a como indicado pela seta na imagem, até fixar. A agulha está agora fixa na seringa.



- Retire a agulha do invólucro, mas **NÃO** remova a tampa transparente da agulha.
- Coloque a seringa na superfície de trabalho limpa. Continue com o local de injeção e preparação da dose imediatamente.

### 3) Escolha e prepare o local de injeção

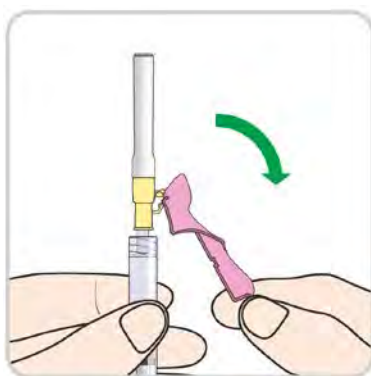
- Escolha um local na coxa ou região abdominal (exceto a zona à volta do umbigo). **NÃO** use o mesmo local utilizado na última injeção.
- O novo local de injeção deve ter pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.



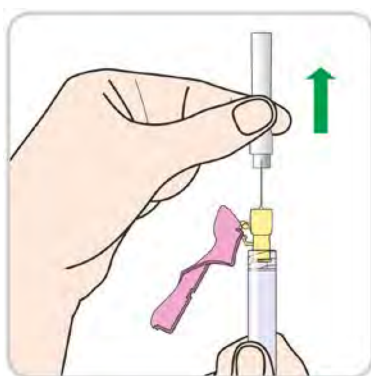
- **NÃO** injete numa área em que a pele esteja inflamada, com equimoses, com cicatrizes, escamosa, ou com manchas vermelhas. Isto pode significar que existe uma infeção e portanto deve contactar o seu médico.
- Para diminuir a possibilidade de infeção, limpe o local da injeção com a outra compressa embebida em álcool. **NÃO** volte a tocar nessa área antes da injeção.

#### 4) Preparação da dose

- Segure a seringa com a agulha virada para cima.
- Use a outra mão para mover a proteção cor-de-rosa da agulha ao longo da seringa.



- Com a outra mão retire a tampa transparente da agulha puxando-a para cima.



- A agulha está limpa e a descoberto.
- **NÃO** toque na agulha.
- **NÃO** vire a seringa para baixo em qualquer altura, depois de retirada a tampa transparente.
- **NÃO** volte a colocar a tampa transparente na agulha.
- Mantenha a seringa ao nível dos olhos com a agulha para cima para ver claramente a quantidade. Tenha cuidado para não esguichar o líquido nos olhos.
- Verifique novamente a quantidade prescrita do medicamento.

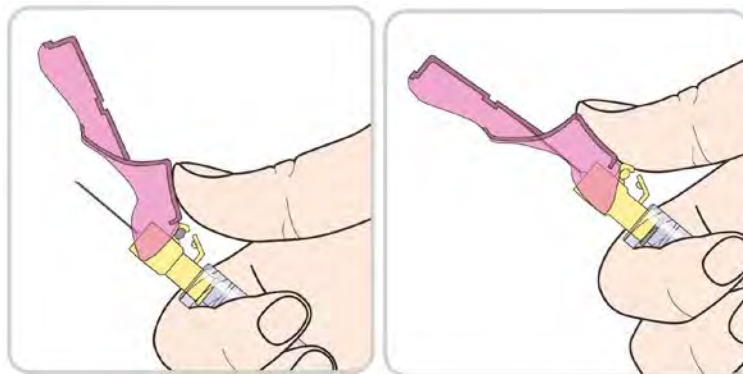
- Empurre o êmbolo branco com cuidado para cima até que a seringa contenha a quantidade de líquido prescrita. Enquanto empurra o êmbolo branco pode sair líquido em excesso pela agulha. **NÃO** limpe a agulha ou a seringa.

## 5) Injetar Imraldi

- Com a mão livre, agarre cuidadosamente uma prega cutânea da área que já se encontra limpa, apertando-a firmemente.
- Com a outra mão, segure a seringa sobre a prega cutânea num ângulo de 45°.
- Introduza a agulha na pele com um movimento curto e rápido.
- Liberte a prega cutânea da outra mão.
- Empurre o êmbolo branco para injetar o medicamento líquido até esvaziar a seringa.
- Após esvaziar a seringa, retire a agulha da pele, tendo o cuidado de a retirar no mesmo ângulo da inserção.



- Com cuidado mova a proteção cor-de-rosa da agulha ao longo da mesma, tape-a e coloque-a na superfície de trabalho. **NÃO** volte a colocar a tampa transparente na agulha.



- Utilizando uma gaze, pressione o local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma pequena hemorragia. **NÃO** fricção o local da injeção. Se desejar, coloque um penso rápido.

## 6) Eliminação dos materiais

- Utilize um recipiente específico para resíduos, como por exemplo, um recipiente para agulhas ou como indicado pelo seu enfermeiro, médico ou farmacêutico.
- Coloque a seringa com a agulha, o frasco para injetáveis e o adaptador num recipiente específico para resíduos. **NÃO** coloque estes materiais no lixo doméstico normal.
- A seringa, a agulha, o frasco para injetáveis e o adaptador **NUNCA PODEM** ser reutilizados.
- Manter sempre o recipiente específico fora da vista e do alcance das crianças.
- Coloque todos os outros materiais no lixo doméstico normal.